75 med

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor: Professor Dr. Dr. R. Janzen

# Endokrine Störungen bei Kranken mit Myotonia dystrophica und Myotonia congenita

(Zusammenstellung aus dem Krankengut der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf)

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Joachim Papenberg
aus Zwenkau bei Leipzig

Hamburg 1961

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor: Professor Dr. Dr. R. Janzen

# Endokrine Störungen bei Kranken mit Myotonia dystrophica und Myotonia congenita

(Zusammenstellung aus dem Krankengut der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf)

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Joachim Papenberg
aus Zwenkau bei Leipzig

Hamburg 1961

R. U.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 7. August 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr.R.Prévôt

Referent: Privatdozent Dr.H.G.Mertens

Korreferent: Professor Dr.Dr.R.Janzen

Endokrine Störungen bei myotonischer Dystrophie wie z.B. die Hodenatrophie und das gehäufte Auftreten von Strumen erkannte Steinert (93) schon 1909.

Curschmann (24,25,26,27) vertiefte dieses Wissen in den folgenden Jahren anhand eigener Beobachtungen. Trotz dieser auffälligen Störungen des Endokriniums glaubte er, bei der Myotonia dystrophica handele es sich um eine vererbare Degeneration der Zentren des vegetativen Nervensystems und des Stoffwechsels im Hypothalamus.

1917 veröffentlichte Naegeli (76) 22 Fälle von Myotonia dystrophica. Ihm schienen in diesem Krankheitsbild die endokrinen Störungen soweit im Vordergrund zu stehen, daß er als seine Ursache eine vererbare pluriglanduläre Insuffizienz im Endokrinium annahm.

In einem Überblick stellte Oswald (80) 1939 aufgrund klinischer Überlegungen fest, daß das Endokrinium ursächlich bei der Entstehung der Myotonia dystrophica nicht in Betracht zu ziehen ist. Er nimmt wie Curschmann als Ursache dieser Erkrankung eine zentrale Störung des Vegetativums im Hypothalamus an.

Bei der Myotonia congenita sind bisher keine krankhaften Veränderungen des endokrinen Systems beschrieben worden.

Seit den Fortschritten der Funktionsdiagnostik der endokrinen Organe in den letzten 10 bis 20 Jahren wurde das Endokrinium bei der Myotonia dystrophica von vielen Autoren untersucht. Da es sich dabei meist um Untersuchungen an Einzelpatienten handelte, konnten bisher keine eindeutigen Aussagen gemacht werden, wie weit die Hypophyse, die Nebennierenrinde, die Schilddrüse und die Keimdrüsen miterkrankt sind. So ist in der vorliegenden Arbeit an einer verhältnismäßig großen Patientenzahl mit Myotonia dystrophica und Myotonia congenita noch einmal versucht worden, festzustellen, wieweit sich die endokrinen Organe an beiden Krankheitsbildern beteiligen.
Zuvor werden in einer eingehenden Kasuistik alle anderen Eigenschaften beider Erkrankungen beschrieben.

# K A S U I S T I K

## Myotonia dystrophica

In den letzten 12 Jahren wurden an der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf 24 Patienten mit Myotonia dystrophica beobachtet (Tab.1).

Von diesen 24 Patienten waren 18 männliche zwischen 27 und 48, 6 weibliche zwischen 32 und 59 Jahren alt (Tab.1). Einen gleich häufigen Befall beider Geschlechter an Myotonia dystrophica geben Maas (67) und Thomasen (96) bei einem großen Untersuchungsmaterial an. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten beträgt bei Thomasen 32,5, der weiblichen Patienten 32,6 Jahre.

Die Kranken bemerken die ersten Symptome der Myotonia dystrophica in einem Altersbereich zwischen 13 und 41 Jahren. 13 Patienten erkrankten zwischen 20 und 30 Jahren, 4 in einem Alter unter 20 und 7 in einem Alter über 30 Jahren (Tab.1). Nach den Angaben Battens, Gibbs (5) und Curschmanns (27) beginnt die Erkrankung nur selten vor dem 20. Lebensjahr. In der Zusammenstellung von Thomasen (96) wird die Krankheit in den meisten Fällen vor dem 15. Lebensjahr offenbar.

Im Beginn der Erkrankung klagen die Patienten am häufigsten entweder über eine allgemeine körperliche Leistungsminderung oder über Myotonie und Schwäche in Arm-, Hand- und Beinmuskulatur. Gerade diese Muskelgruppen werden immer wieder angegeben, weil eine Ungeschicklichkeit und Schwäche hier am ehesten erkannt wird. Die Kranken 20 und 23 bemerkten eine Katarakt als erstes Symptom ihrer Myotonia dystrophica.(Tab.1).

Die Myotonia dystrophica schreitet bei allen Patienten allmählich, über Jahre und Jahrzehnte verlaufend, fort.(Tab.1). Dabei klagen die Patienten besonders über ihre zunehmende Muskelschwäche und die sich ausbreitenden Muskeldegenerationen. An diesem Verlauf scheint auch die Therapie, auf die unten noch näher eingegangen wird, nichts geändert zu haben. Der Patient 8 verstarb mit 46, die Patientin 22 mit 48 Jahren. Die Lebens-

erwartung der dystrophischen Myotoniker ist durchschnittlich beträchtlich herabgesetzt (Thomasen 96).

Tabelle 1. Geschlecht, Alter, Erkrankungsbeginn mit den zuerst geklagten Symptomen und Verlauf der Myotonia dystrophica bei 24 Patienten. (Abkürzungen: m = männlich, w = weiblich, J = Jahre).

| Fall | Geschlecht | Alter in J. | Erkrankungsbeginn u.erste Beschwerde | Verlauf |
|---|---|---|---|---|
| 1.H.B. | m | 27 | 22J; Myotonie der Hand- und Sprechmuskulatur. | Leichte Zunahme der Myotonie; keine sicheren Muskelatrophien. |
| 2.J.D. | m | 44 | 39J; körperliche Leistungsminderung. | Seit 1 Jahr Myotonie der Fingerbeuger und Sprechmuskeln. |
| 3.O.F. | m | 35 | 20J; zunehmende Schwäche in beiden Händen. | Allmählich Muskelschwäche in Armen, Schultern, Beinen. |
| 4.P.F. | m | 28 | 25J; Schwäche und Myotonie in beiden Händen. | Zunahme der Muskelschwäche in den Händen führt zu Arbeitslosigkeit. |
| 5.K.H. | m | 48 | 13J; Scapulae alatae Hat nie schwer heben können. | Nachlassen der Muskelkraft in Händen,Beinen, am Rumpf. |
| 6.K.K. | m | 34 | 25J; Lähmung des linken Fußes. War immer muskelschwach. | Zunehmende Körperschwäche. |
| 7.H.K. | m | 36 | 28J; Myotonie der Handmuskeln. | Zunehmende allgemeine Muskelschwäche. |
| 8.J.L. | m | 46 | 30J; zunehmende Schwäche der ges. Körpermuskulatur. War nie kräftig. | Wird immer schwächer.1953 kann er nicht mehr laufen. 1955 Exitus let. |
| 9.A.N. | m | 43 | Seit der frühen Kindheit Kraftlosigkeit in d.Händen | Dünnerwerden der Muskeln, Kraftlosigkeit. |

Tabelle 1. Fortsetzung.

| Fall | Geschlecht | Alter in J. | Erkrankungsbeginn u.erste Beschwerde | Verlauf |
|---|---|---|---|---|
| 10.W.N. | m | 34 | 29J; Sprache schwach und monoton. | Myotonie in den Händen. Nachlassen der Muskelkraft in den Armen. 1954 Totschlag. |
| 11.W.P. | m | 48 | 38J; Muskelschwäche in Händen und Beinen. | Gewichtsabnahme. Zunehmende Körperschwäche. |
| 12.H.P. | m | 45 | 30J; Kraftlosigkeit in beiden Händen. | Mit 42J Gehschwierigkeitem, mit 43J Ptosis. |
| 13.J.R. | m | 39 | 15J; Schwäche und Myotonie in beiden Händen. | Schwäche und Dünnerwerden der Arme. Mit 33J Schwäche der Sprech- und Beinmuskulatur. |
| 14.W.S. | m | 43 | 33J; Schwäche und Myotonie in Händen und Füßen. Gewichtsabnahme. | Mit 43J so schwach, daß keine körperliche Arbeit mehr möglich. |
| 15.K.S. | m | 48 | 33J; Schwäche in Armen und Händen. | Mit 43J Myotonie der Kaumuskulatur. Schwäche der Arm-Hals-Kaumuskeln. |
| 16.H.S. | m | 33 | 28J; Schwäche in beiden Händen. | |
| 17.K.T. | m | 46 | 37J; Schwäche im Bereiche der ganzen Körpermuskulatur, bes. in Vorderarmen und Unterschenkeln. | Weiter zunehmende Schwäche der gesamten Körpermuskulatur. |
| 18.K.W. | m | 37 | 28J; nachlassende Kraft in Armen und Händen. | Mit 30J Myotonie in den Hand- und Wadenmuskeln. Zunehmende Kraftlosigkeit. |
| 19.L.B. | w | 32 | 29J; nach EU-Gravidität Schwäche im linken Fuß. | Schwäche und Myotonie in den Händen. |

Tabelle 1. Fortsetzung.

| Fall | Geschlecht | Alter in J. | Erkrankungsbeginn u.erste Beschwerde | Verlauf |
|---|---|---|---|---|
| 20.L.E. | w | 50 | 38J; grauer Star des rechten Auges operiert. | Mit 46J Kraftlosigkeit in Armen und Beinen. |
| 21.I.F. | w | 59 | 27J; Myotonie der Fingerbeuger. | Myotonie in den Beinen. Mit 47J erstmals Muskelatrophie (Schultergürtel) bemerkt. |
| 22.A.H. | w | 48 | 41J; Schwäche in den Beinen. | Mit 44J Nachlassen der Muskelkraft in Händen und Armen. Mit 48J Exitus let. |
| 23.H.M. | w | 37 | 25J; Kataraktoperation beider Augen.Schwäche und Myotonie der Hände. | Zunehmende Schwäche der Hand-Arm- und Beinmuskulatur. Mit 31J Invalidisierung. |
| 24.E.Z. | w | 50 | 16J; Myotonie in den Händen.Muskelschwäche. | Leicht ermüdbar. Mit 44J starke Schwäche der Beinmuskulatur. |

Die Verteilung der Myotonie und Muskeldegenerationen über die Skeletmuskulatur (Tab. 2).

Aktive Myotonie, d.h. Myotonie verursacht durch aktive Muskelkontraktionen des Patienten, ist bei den meisten Kranken in der Unterarmmuskulatur (besonders Fingerflexoren und -extensoren) sowie in den kleinen Muskeln der Hand vorhanden (Tab.2). Über Myotonie der Kaumuskulatur klagten die Patienten 3, 4, 18.

Myotonie zusammen mit zunehmender Muskelschwäche in den Händen empfanden die Patienten 4, 13, 14, 23, 24 als erste Symptome ihrer Erkrankung, wobei sie nicht mehr angeben konnten, welches dieser beiden Krankheitszeichen zuerst vorhanden war (Tab.1 und 2). An aktive Myotonie der Handbeuger als anfänglich einzige Beschwerde der Myotonia dystrophica erinnern sich die

Tabelle 2. Die Verteilung der Myotonie und Muskeldegenerationen über die Skeletmuskulatur bei 24 Patienten mit Myotonia dystrophica. (Abkürzungen: m = männlich, w = weiblich; D = Muskeldystrophie, M = Myotonie, n = normal, + = vorhanden, Ø = nicht vorhanden. Die unterstrichenen Abkürzungen geben an, in welchen Muskeln die Patienten zum ersten Male Krankheitssymptome verspürten.).

| Fall | Geschlecht | Alter in J | Erkrankungsbeginn in J | M.temporalis | M.masseter | M.pterigoidei | M.frontalis | M.orbicularis oculi | M.levator palpebrae | Äußere Augenmusk. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | m | 28 | 22 | | | | | | | |
| 2 | m | 44 | 39 | | | | | | | |
| 3 | m | 35 | 20 | M | M | M | | | | |
| 4 | m | 28 | 25 | M | M | M | | D | | |
| 5 | m | 48 | 13 | | | | | D | | |
| 6 | m | 34 | 25 | | | | | | | |
| 7 | m | 36 | 28 | | | | D | D | | n |
| 8 | m | 46 | 30 | | | | D | D | D | D |
| 9 | m | 43 | | | | | | | | |
| 10 | m | 34 | 29 | | | | D | D | | n |
| 11 | m | 49 | 38 | | | | | | | |
| 12 | m | 45 | 30 | n | n | n | | D | D | n |
| 13 | m | 39 | 15 | | | | | | D | D |
| 14 | m | 43 | 33 | | D | D | | | D | |
| 15 | m | 48 | 33 | D | D | D | D | D | | |
| 16 | m | 33 | 28 | | | | | | D | |
| 17 | m | 46 | 37 | | D | | D | D | | n |
| 18 | m | 37 | 28 | | DM | | | | | |
| 19 | w | 32 | 29 | | | | | | D | n |
| 20 | w | 50 | 38 | | | | | | D | n |
| 21 | w | 59 | 27 | D | D | D | | | | |
| 22 | w | 48 | 41 | D | D | D | | | | |
| 23 | w | 37 | 25 | | | | | | | |
| 24 | w | 50 | 16 | D | D | D | | | | |

Tabelle 2. Fortsetzung.

| Fall | Muskulatur des Mundes. | Zungenmuskulatur | Sprache | Schluckstörungen | Facies myopathica | M.sternocleido-mastoideus | Nackenstrecker | M.trapezius | M.serratus lat. | Scapula alata | M.infraspinatus | M.pectoralis maj. | M.deltoideus |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | verwaschen | | | D | | | | | | | |
| 2 | | | n | | | | | | | | | | |
| 3 | | M | undeutlich | + | + | D | D | D | | + | | D | |
| 4 | D | | n | | + | D | | n | n | | | n | D |
| 5 | D | | verwaschen | | + | | D | | D | + | | D | D |
| 6 | | M | verwaschen | | + | D | | | | | | | |
| 7 | D | M | verwaschen | | + | D | | | | | | | |
| 8 | D | | kloßig | | + | | | | | | | | |
| 9 | | | n | | + | | | | | | | | |
| 10 | D | | leise | | | | | | D | + | D | D | D |
| 11 | D | M | verwaschen | | + | D | | n | D | | | n | n |
| 12 | | | | | + | D | | | | | | | |
| 13 | | | verwaschen | | + | D | D | D | | | | | |
| 14 | | | | | + | | | | | | | | |
| 15 | | M | verwaschen | | + | D | D | | | | D | D | D |
| 16 | | | verwaschen | | + | D | | | | | | | |
| 17 | D | | verwaschen | | + | D | | | | + | | M | D |
| 18 | | | | | + | D | | | | | | | |
| 19 | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | | | verwaschen | | | D | | | | | | | |
| 21 | | | n | | + | D | | | | | | | D |
| 22 | | M | verwaschen | + | + | D | D | | | | | | |
| 23 | | M | | | | D | n | | | | | | |
| 24 | D | | verwaschen | | + | D | D | | | | | | |

Tabelle 2. Fortsetzung.

| Fall | M.biceps brachii | M.triceps brachii | M.extensor digit. | Fingerflexoren | Thenar | Hypothenar | Mm.interossei | Rückenmuskulatur | Muskulatur der Bauchdecken | M.iliopsoas | Hüftadduktoren | Hüftabduktoren | Hüftinnenrotatoren | Hüftaußenrotatoren | M.glutaeus maximus | M.glutaeus medius |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | M | M | M | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | M | D | | D | | | | | | | | | |
| 3 | D | | DM | DM | M | | | D | D | n | n | n | n | n | n | |
| 4 | | D | | DM | D | D | n | | | n | n | n | n | n | n | |
| 5 | D | D | D | D | D | | | D | D | | | | | | | |
| 6 | | | | DM | D | D | D | | | | | | | | | |
| 7 | | | D | DM | DM | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | D | D | M | D | D | | | | | | | | | |
| 9 | M | | D | DM | D | D | D | | | | | | | | | |
| 10 | | | | M | M | | | | | | | | | | | |
| 11 | n | D | D | D | DM | D | D | n | D | D | D | | | | D | |
| 12 | | | DM | DM | DM | | | | | | | D | | | | D |
| 13 | | | DM | DM | DM | DM | D | | | | | | | | D | D |
| 14 | | | DM | DM | D | D | D | | | | | | | | | |
| 15 | D | D | DM | DM | DM | DM | D | | | | | | | | | |
| 16 | | | D | DM | D | D | D | | | | | | | | | |
| 17 | D | D | D | D | D | D | D | | | | | | | | | |
| 18 | | | D | DM | DM | D | D | D | | | | | | | | |
| 19 | | | | M | | | | D | D | | | | | | | |
| 20 | | | D | DM | DM | D | D | D | D | | | | | | | |
| 21 | D | D | | DM | | | | | D | D | | | | | | |
| 22 | | | D | DM | D | D | D | D | D | | | | | | | |
| 23 | D | D | D | DM | DM | D | D | n | D | | | | | | | |
| 24 | D | D | D | DM | DM | D | D | | D | n | n | n | | | D | |

Tabelle 2. Fortsetzung

| Fall | M.quadriceps | M.biceps femoris | M.semitendineus M.semimembranaceus | M.tibialis anterior | M.extensor digit. longus | M.peronaei | Zeichen nach Trendelenburg | Gang | Sphincter vesicae et ani |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | | | | | n | n |
| 2 | | | | | | | | n | |
| 3 | n | n | n | | | D | | | n |
| 4 | n | n | n | D | D | D | Ø | | n |
| 5 | | | | | | | | | n |
| 6 | | | | | | D | | Steppergang | n |
| 7 | | | | D | | D | | | Incont.urinae |
| 8 | | | | | | | | | n |
| 9 | | | | | | | | | n |
| 10 | | | | | | | | | n |
| 11 | D | | | D | | n | + | Watschelgang | Incont.urinae |
| 12 | D | | | D | | D | | | |
| 13 | | | | D | | D | | | |
| 14 | | | | D | D | D | | Steppergang | n |
| 15 | | | | D | D | D | | Steppergang | n |
| 16 | | | | | | | | | n |
| 17 | | | | D | D | D | | Watschelgang | n |
| 18 | n | | n | D | D | D | | | n |
| 19 | | | | D | D | D | | | |
| 20 | | | | D | D | D | | Steppergang | n |
| 21 | | | | D | | D | Ø | unsicher, steif | n |
| 22 | | | | D | | D | | breitspurig | |
| 23 | n | | | | | | | | |
| 24 | | | | n | | D | | | |

Patienten 1, 7, 21 (Tab. 1 und 2).

Eine mechanische, d.h. durch Schlag mit einem Perkussionshammer auf den Muskel ausgelöste, Myotonie fand sich besonders häufig in den Muskeln des Thenars, Unterarms und der Zunge.

Steinert (93) fand die Myotonie bei seinen Patienten in den Fingerbeugern deutlicher ausgeprägt als in den Fingerstreckern. Nach Maas (67) ist die mechanische myotone Reaktion in ausgedehnteren Muskelbereichen auslösbar als die aktive. Er nimmt an, daß alle quergestreiften Muskeln bei Myotonia dystrophica myotonisch reagieren können. Fleischer (33) und Thomasen (96) lokalisieren das myotone Symptom auf einzelne Muskelgruppen. Ersterer fand die Myotonie in den Handmuskeln, der Zungenmuskulatur und in den Kiefermuskeln ausgeprägt. Die aktive Myotonie in den Fingerbeugern ist im Krankengut von Thomasen eine konstantes Zeichen. Weniger häufig kommt sie in der Kau- und Zungenmuskulatur, sehr selten in der Beinmuskulatur vor und ist hier ein verdächtiges Symptom für die Myotonia congenita. Nach dem gleichen Autor ist die mechanische Myotonie häufig weiter verbreitet als die aktive. Konstant ist sie in den Vorderarmextensoren, am Zungenrand und in den Muskeln des Thenar, weniger häufig im Musculus biceps brachii, Musculus deltoides und in den anterolateralen Beinmuskeln vorhanden. Nach Thomasen kann die mechanische Myotonie in Muskeln ausgelöst werden, die keine aktive Myotonie zeigen und umgekehrt. Auch die myotonischen Veränderungen im Elektromyogramm bei Myotonia dystrophica bleiben nach den Angaben Thomasens in bestimmten Muskelgruppen lokalisiert.

Die Degenerationen der quergestreiften Muskulatur befallen bei dystrophischen Myotonikern bestimmte Muskeln und Muskelgruppen mit besonderer Vorliebe (Tab. 2). Fast bei allen Patienten findet man Dystrophien der Unterarm- und kleinen Handmuskeln. Die meisten Kranken geben im Anfang ihrer Erkrankung eine Schwäche in diesen Muskelgruppen an (Tab. 2 und Abb. 2). Ebenso oft sind der Musculus sternocleidomastoideus und die Gesichtsmuskeln dystrophisch verändert. Letzteres verursacht das typische Bild der Facies myopathica, d.h. einer Atrophie

der Masseteren, die die untere Gesichtshälfte verschmälert und die Mandibula schlank erscheinen läßt, einer Ptosis der Oberlider und einer allgemeinen Schwäche der Gesichtsmuskulatur (Tab. 2 und Abb. 1).
Die Sprache war bei 15 Patienten verwaschen und monoton (Tab. 2). Über Schluckstörungen klagten die Kranken 3 und 22.
Bei 16 Patienten fanden sich Dystrophien in den Musculi peronei, bei 13 im Musculus tibialis anterior und bei 7 im Musculus extensor digitorum longus. Die Folge davon sind Gehschwierigkeiten wie der Steppergang bei den Patienten 7, 14, 15, 20 (Tab. 2). Seltener erkranken die Nacken-, Hals-, Schultergürtel-, Oberarm- und Rumpfmuskeln. Die Hüft-, Oberschenkel- und Wadenmuskulatur bleibt von Dystrophien fast verschont (Tab. 2).
Über Störungen der Sphincterfunktion der Blase und des Rectums klagten die Patienten 7 und 11 (Tab. 2).
Steinert (93) gab als charakteristischen Verteilungstyp der Muskeldystrophien bei Myotonia dystrophica das Hand- und Vorderarmgebiet, den Musculus sternocleidomastoideus und das Gesicht an.

Abb. 1. Patient 3.

Abb. 2. Patient 3.

In den Endstadien der Krankheit kann die Muskeldystrophie allgemein sein. Bei den meisten dystrophischen Myotonikern nimmt die Muskeldystrophie ihren Ausgangspunkt von den kleinen Handmuskeln. Die Dystrophien breiten sich verschieden schnell aus. An den unteren Extremitäten ist besonders die Peronaeusgruppe befallen. Batten und Gibb (5) weisen ebenfalls auf den bevorzugten Befall der Gesichtsmuskulatur, des Musculus sternocleidomastoideus, der Vorderarm- und Handmuskulatur und der Dorsalflexoren der Füße hin. Curschmann (27), Maas (67), Waring, Ravin, Walker (105), Thomasen (96) und Adams, Denny-Brown, Pearson (1) kommen zu den gleichen Ergebnissen.

Knochenveränderungen

Tabelle 3. Befunde auf seitlichen und frontalen Röntgenaufnahmen des Schädels bei 13 Patienten mit Myotonia dystrophica.

| Fall | Sella seitlich in qmm | Hyperostosis cranii interna | Intracraniale Verkalkungen | Sinus |
|---|---|---|---|---|
| 3.O.F. | 100 | Ø | kleine Zirbel- u.Falxverkalk. | normal entwickelt |
| 5.K.H. | 96 | Ø | Zirbelverkalk. | normal entwickelt |
| 6.K.K. | 75 | Ø | Ø | normal entwickelt |
| 7.H.K. | 78 | Hyperostosis frontalis | Zirbelverkalk. | großer Sinus frontalis |
| 10.W.N. | 87 | Ø | Ø | normal entwickelt |
| 11.W.P. | 80 | Hyperostosis diffusa | Ø | normal entwickelt |
| 12.H.P. | 64 | Ø | Verkalkung des Plexus chorioideus | großer Sinus sphenoideus |
| 15.K.S. | 88 | Ø | Zirbelverkalk. Falxverkalkung Verkalk.im Tentoriumansatz hinter dem Dorsum sellae | normal entwickelt |
| 16.H.S. | 68 | Ø | Falx-u.Zirbelverkalkung | normal entwickelt |
| 17.K.T. | 59 | Ø | Falxverkalk. | normal entwickelt |
| 19.L.B. | 75 | Ø | Zirbelverkalk. | normal entwickelt |
| 20.L.E. | 86 | Ø | Ø | normal entwickelt |
| 24.E.Z. | 81 Sellabrücke | Ø | Zirbelverkalk. | normal entwickelt |

Die Knochenbefunde auf Schädelröntgenbildern von 13 dystrophischen Myotonikern sind in Tab. 3 zusammengestellt worden.

Anatomische Untersuchungen haben gezeigt, daß Form und Größe der knöchernen Sella nur sehr bedingte Rückschlüsse auf die Größe der Hypophyse zulassen (Bergerhoff 12). Auf seitlichen Röntgenbildern ist die Größe der medialen Sellaprofilfläche nach qmm mit Hilfe von transparentem Millimeterpapier gemessen worden. Im Röntgenbild sind die Konturen der medialen Sellaprofilfläche deutlich erkennbar, weil sich zwischen medialer und lateraler Profilfläche Differenzen ergeben. Der Aufnahmeabstand betrug bei den 13 Patienten in Tab. 3 1 Meter.

Kovacs (60) und Carstens (18) untersuchten die Größe der Sellaprofilfläche bei Erwachsenen und fanden:

| | Kovacs | Carstens |
|---|---|---|
| Sella zu klein | bis 63 qmm | bis 70 qmm |
| Sella klein | 63 bis 76 qmm | 71 bis 79 qmm |
| Sella normal | 77 bis 96 qmm | 80 bis 108 qmm |
| Sella groß | 97 bis 118 qmm | 109 bis 121 qmm |
| Sella zu groß | ab 118 qmm | ab 122 qmm |

Nach Kovacs hat der Patient 17 eine zu kleine, die Patienten 6, 12, 16, 19 haben eine kleine, die übrigen eine normal große Sella. Bei Carstens liegen die entsprechenden Werte höher; 12, 16, 17 haben eine zu kleine, 6, 7, 19 eine kleine, die anderen eine normal große Sellaprofilfläche (Tab. 3). Die durchschnittliche Sellagröße dieser Patienten beträgt 79,6 qmm, eine Wert,der nach Kovacs an der unteren Grenze, nach Carstens unterhalb des Normalbereiches liegt.
Bei der Patientin 24 ließ sich deutlich eine Sellabrücke erkennen.
Jungmayr (54) untersuchte die Sellagröße bei 16 dystrophischen Myotonikern und fand sie in 14 Fällen kleiner als im Durchschnitt bei gesunden Erwachsenen. Eine knöcherne Brückenbildung über der Sella ließ sich in zwei Fällen nachweisen.
Caughey (20) berichtet über 15 Patienten; 5 hatten eine sehr kleine, 8 eine kleine und eine Patient hatte eine normal große

Sella. Nach Walton, Warrick (104) ist die Sella bei Myotonia dystrophica im Durchschnitt signifikant kleiner als bei Normalpersonen. Eine Sellabrücke hatte keiner der Patienten. Hallen (42) veröffentlichte 33 Fälle von Myotonia dystrophica. Die Größe der medialen Sellaprofilfläche war in den meisten Fällen auffallend gering.

Auf seitlichen Röntgenübersichtsbildern wird bei einzelnen dystrophischen Myotonikern im Vergleich zu Gesunden eine umschriebene oder diffuse Verdickung des knöchernen Schädeldachs deutlich. Bei Patient 7 ließ sich eine Hyperostosis frontalis, bei Patient 11 eine Hyperostosis diffusa erkennen. Nach den Berichten der Literatur ist die Hyperostose des knöchernen Schädeldachs bei der Myotonia dystrophica häufiger als im hiesigen Krankengut. Jéquier (52) beschreibt 4, Caughey (20) in einem Krankengut von 15 Patienten 11, Hallen (42) in einem Krankengut von 33 Kranken 21 Fälle von Hyperostosis cranii interna. Bei den von Hallen beschriebenen Fällen waren die Hyperostosis cranii interna und eine kleine Sella turcica gleich häufig wie die myotonische Katarakt. Für die Praxis mißt deshalb Hallen allen drei Symptomen die gleiche Bedeutung bei der Erkennung der Myotonia dystrophica zu.

Intracraniale Verkalkungen wurden bei den Patienten 3, 5, 7, 15, 16, 19, 24 in der Zirbeldrüse, bei den Patienten 3, 15, 16, 17 in der Falx, bei dem Patienten 12 im Plexus chorioideus und bei dem Patienten 15 im Tentoriumansatz gefunden. Caughey (20) beschreibt bei drei Patienten eine Kalzifikation in der Falx cerebri, Walton, Warrick (104)finden in ihrem Krankengut intracraniale Verkalkungen sehr selten.

Die Sinus des Schädels (Tab. 3) zeigten sich bei 11 Patienten normal entwickelt. Der Patient 7 hatte eine großen Sinus frontalis und der Patient 12 einen großen Sinus sphenoideus. Caughey (20) berichtet über 8 Kranke mit ausgedehnten und tiefen Sinus frontales und 6 mit ausgedehnter Pneumatisation des Os sphenoides. Walton, Warrick (104) hatten nicht den Eindruck, daß bei ihren Patienten die paranasalen Sinus größer waren als im Durchschnitt bei Normalpersonen.

Augensymptome bei Myotonia dystrophica

Das wichtigste Augensymptom bei dystrophischen Myotonikern ist die Katarakt. Alle 24 Patienten des hiesigen Krankenguts wurden mit der Spaltlampe untersucht. Dabei zeigten sich die Linsen der Patienten 1, 2, 13, 15, 16 unauffällig. Eine beginnende Katarakt (d.h. die Linsentrübungen schieben sich in das Pupillargebiet vor und verursachen die ersten Sehstörungen) hatten die Kranken 3, 6, 10, 17. Bei den übrigen 15 Patienten war eine vollausgebildete Katarakt festzustellen (Tab. 4). Typisch für die Katarakt der Myotonia dystrophica ist ihr Auftreten in frühen Lebensaltern (Sautter 87, Tab. 4).
Die Form der Cataracta myotonica ist charakteristisch. Sie läßt sich von anderen Starformen, wie denen bei Diabetes mellitus und Tetanie unterscheiden. In den oberflächlichen Rindenschichten der Linse sind punkt- und sternförmige, weiß-graue Trübungen sichtbar; dazwischen verstreut können rot-grün schillernde Pünktchen liegen; an der hinteren Linsenfläche erscheint nicht selten eine rosettenförmige Trübung (Vogt 100, Sautter 87, Goslich, Mylius 1955).
Sautter (87) untersuchte 24 Patienten und fand bei allen eine Katarakt. Franceschetti,Klein, Walthard (35) beschreiben ebenfalls bei allen von ihnen mit der Spaltlampe untersuchten Kranken eine Cataracta myotonica. Thomasen (96) fand sie in 87 % der Fälle seines Krankengutes.

Imre (113) schrieb über Beziehungen der inneren Sekretion zum Augenbinnendruck. Gleichgewichtsstörungen im endokrinen System können den intraokularen Druck verändern. So ist eine Hypotension bei Morbus Addison, Morbus Basedow, Osteomalacie, Coma diabeticum, Dystrophia adiposo-genitalis und in der Schwangerschaft bekannt.
Da Störungen der inneren Sekretion im Krankheitsbild der dystrophischen Myotonie angenommen werden müssen, untersuchten Brand (16) und Kuhn, Piesbergen (63) den intraokularen Druck bei dystrophischen Myotonikern. Von 12 Patienten des ersteren hatten 10 einen niedrigen Augenbinnendruck (10 bis 12 mm Hg). Dagegen hatten von 3 Patienten mit Myotonia congenita 2 eine Tension von 20 mm Hg, einer von 16 mm Hg. Percortengaben

Tabelle 4. Augenveränderungen, berufliche Verhältnisse und psychische Befunde bei 24 Patienten mit Myotonia dystrophica.

| Fall | Alter in J. | Katarakt | Beruf | Psyche |
|---|---|---|---|---|
| 1.H.B. | 27 | Ø | ungelernter Arbeiter | |
| 2.J.D. | 44 | Ø | Oberstleutnant d.Bundeswehr | einfach strukturiert |
| 3.O.F. | 35 | beginnende | Verkäufer | unauffällig |
| 4.P.F. | 28 | + | Hilfsarbeiter, arbeitslos | undifferenziert, euphor.Grundstimmung. |
| 5.K.H. | 48 | + | Buchhalter | unauffällig |
| 6.K.K. | 33 | beginnende | Bote | stumpfes Wesen |
| 7.H.K. | 36 | + | Rentner | unwillige Haltung, kritiklos,intellektuell abgebaut. |
| 8.J.L. | 46 | + | Rentner | unauffällig |
| 9.A.N. | 43 | + | Bauer | unauffällig |
| 10.W.N. | 34 | beginnende | Koch | unauffällig |
| 11.W.P. | 48 | + | Tischler.Seit 2 J. Rentner. | unauffällig |
| 12.H.P. | 45 | + | Kaufmann | unauffällig |
| 13.J.R. | 39 | Ø | Wächter | intellektuell reduziert |
| 14.W.S. | 42 | + | Landwirt | undifferenziert,affektarm, mürrisch. |
| 15.K.S. | 48 | Ø | Schiffsoffizier | unauffällig |
| 16.H.S. | 31 | Ø | Fabrikarbeiter | einfach,schwerfällig |
| 17.K.T. | 46 | beginnende | Rentner | minderbegabt |
| 18.K.W. | 37 | + | Rentner (100 % Erwerbsminder.) | an der Grenze des Schwachsinns |
| 19.L.B. | 32 | + | Hausfrau | deprimiert wegen häuslicher Spannungen,die durch ihr Leiden entstehen. |

Tabelle 4. Fortsetzung.

| Fall | Alter in J. | Katarakt | Beruf | Psyche |
|---|---|---|---|---|
| 20.L.E. | 50 | + | Hausfrau | unauffällig |
| 21.I.F. | 59 | + | Hausfrau | unauffällig |
| 22.A.H. | 48 | + | Hausfrau | kritikschwach,dement |
| 23.H.M. | 37 | Katarakt wurde beiderseits operiert. | Hausfrau | ausgeglichen,nicht dement. |
| 24.E.Z. | 50 | + | Rentnerin | demente Wesensänderung. |

erhöhten den Binnendruck des Auges dieser 10 dystrophischen Myotoniker nicht. Kuhn und Piesbergen berichten ebenfalls bei den meisten ihrer Patienten mit dystrophischer Myotonie über eine Hypotonie der Augen.
Im hiesigen Krankengut wurde der Augeninnendruck bei dem Patienten 3 gemessen und erniedrigt gefunden (rechtes Auge = 12 mm Hg, linkes Auge = 14 mm Hg). Die Scientific Tables von Geigy (1956) geben einen normalen Mittelwert von 24 mm Hg und einen Normalbereich von 18 bis 29 mm Hg an.

In Tabelle 4 sind die beruflichen Verhältnisse und psychischen Befunde der 24 dystrophischen Myotoniker zusammengestellt worden. Sechs der Patienten (7, 8, 11, 17, 18, 24) werden trotz ihres verhältnismäßig jungen Lebensalters berentet, weil sie besonders körperlich, aber auch geistig nicht in der Lage sind, sich selbständig zu ernähren. Der Patient 4 kann wegen zunehmender Körperschwäche keine Arbeit mehr bekommen. Wegen mangelnder Körperkraft kann die Patientin 19 ihre häuslichen Arbeiten nur teilweise verrichten, was zu erheblichen familiären Spannungen führt. Die übrigen Patienten können trotz z.T. beträchtlicher körperlicher Behinderung im Beruf und im Haushalt für ihren Lebensunterhalt aufkommen. Im Krankengut von Thomasen (96) sind 70 % der Patienten völlig oder teilweise unfähig, für sich selbst zu sorgen. Unterstützung in irgend einer

Form erhalten die Patienten in 61,5 %. Die Ursache dieses sozialen Verfalls liegt nach Thomasen in den zunehmenden Muskelatrophien, der geistigen Verelendung und in der mangelnden Initiative dieser Patienten.

Intellektuell reduziert zeigten sich die Patienten 7, 13, 17, 18, 22, 24. Franceschetti, Klein, Walthard (35) beobachteten an ihren Patienten Konzentrationsschwäche, Vergeßlichkeit, Verarmung an Antrieb, Initiative und Interessen bis zu schwerster Apathie. Nach Thomasen (96) verfügen nur ein Viertel bis ein Fünftel der dystrophischen Myotoniker über eine normale Intelligenz, und ein Fünftel bis ein Sechstel über eine normale Initiative. Der Intellekt war bei einem Drittel beträchtlich abgebaut, die Initiative bei drei Fünfteln der Patienten sehr schwach. (Thomasen).

Die erbliche Übertragung der Myotonia dystrophica

Familiäres Auftreten von Symptomen der Myotonia dystrophica ließ sich bei 11 von 24 Kranken nachweisen (Tab. 5). 13 Patienten konnten keine Angaben über das Auftreten einer Muskelerkrankung in ihrer Familie machen.

Tabelle 5. Familiäres Auftreten der Myotonia dystrophica bei 11 Patienten.

| Fall | Familienvorgeschichte |
|---|---|
| 1.H.B. | 1 Bruder des Vaters: "Muskelschwund"<br>Vater: Kraftlosigkeit in den Armen |
| 4.P.F. | 1 Bruder der Großmutter mütterlicherseits: "Muskelschwund"<br>1 Bruder der Mutter: seit 20 Jahren verheiratet; kinderlos.<br>Mutter: Myotonia dystrophica (Patientin 21). |
| 5.K.H. | 1 Bruder: "Muskelschwund" und Muskelschwäche. |
| 6.K.K. | Vater: Myotonia dystrophica. |
| 8.J.L. | 2 Brüder des Vaters und der Vater: "Muskelschwund". |
| 11.W.P. | 1 Schwester: mit 12 Jahren beidseitig an Star operiert.<br>11 gesunde Geschwister; davon sind 10 verheiratet und haben gesunde Kinder. |

Tabelle 5. Fortsetzung.

| Fall | Familienvorgeschichte |
|---|---|
| 20.L.E. | Mutter: "hätte immer eine Schwäche in den Händen gehabt.<br>Der Vater und 4 Geschwister der Patientin sind gesund. |
| 21.I.F. | siehe bei Patient 4. |
| 22.A.H. | Vater und seine Geschwister: "altersblind"<br>1 Sohn 13 jährig: leidet an"Anfällen". |
| 23.H.M. | Großvater mütterlicherseits: Katarakt mit 70 Jahren.<br>Mutter, 1 Schwester und 1 Bruder der Mutter: Katarakt mit 40 Jahren.<br>1 Schwester: Kataraktoperation mit 30 Jahren, Myotonie, keine Muskelatrophien.<br>1 Tochter 9 jährig: gesund.<br>(siehe auch Abb. 3). |
| 24.E.Z. | Vater: Katarakt mit 60 Jahren.<br>1 Bruder: Myotonia dystrophica.<br>1 Schwester: Imbezillität.<br>1 Schwester: Morbus Basedow. |

Die Myotonia dystrophica wird in einem meist regelmäßigen, autosomal dominanten Erbgang übertragen (Thomasen 96, v.Verschuer in "Genetik des Menschen" 1959).

In der Stammbaumforschung über Myotonia dystrophica spielen die Katarakt und die Muskelatrophie die größte Rolle.
Im allgemeinen ist die Katarakt über mehrere Generationen bei einzelnen Familienmitgliedern das einzige Symptom der Myotonia dystrophica bis ihr Vollbild (plötzlich) in einer Generation offenbar wird (Tab. 5 und Abb. 3). Die Familienmitglieder der darauffolgenden Generation sind nicht unbedingt wieder krank (Tab. 5 und Abb. 3).
Eine Anteposition bei der Übertragung der Katarakt (Adie, Greenfield 2, Maas 67, Waring, Ravin, Walker 105) ließ sich im Stammbaum der Patientin 23 nachweisen (Abb. 3 und Tab. 5). Der Großvater mütterlicherseits erkrankte mit 70 Jahren an einer senilen Katarakt. Einer seiner Söhne und zwei seiner Töchter

bemerkten mit 40 Jahren eine praesenile Katarakt. Seine beiden Enkelkinder (Patientin 23 mit 25 Jahren und ihre Schwester mit 30 Jahren) bekamen ihre Katarakt bereits im frühen Erwachsenenalter (Tab. 5 und Abb. 3). In Familien mit Myotonia dystrophica kann der graue Star schon im Adolescentenalter auftreten. So wurde die Schwester des Patienten 11 mit 12 Jahren beidseitig wegen einer Katarakt operiert (Tab. 5).

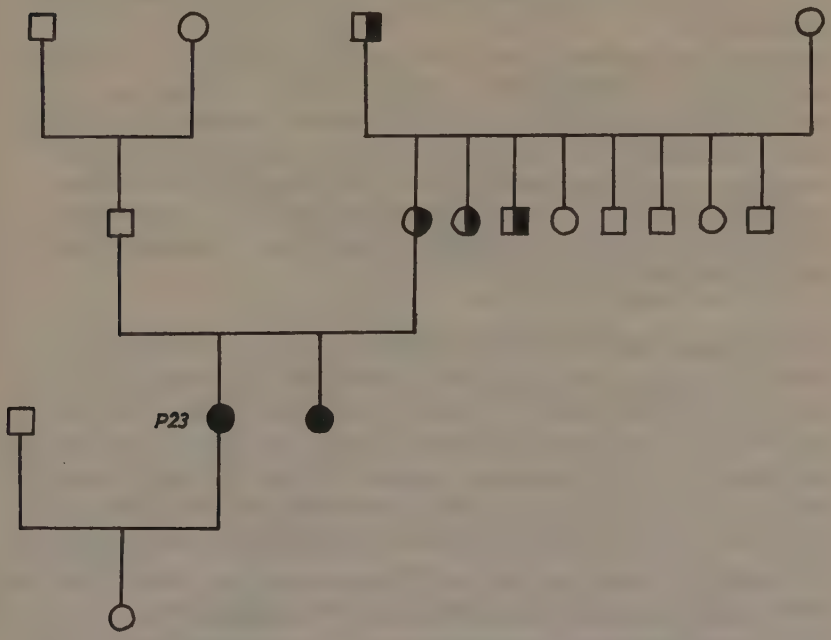


Abb. 3. Stammbaum der Patientin 23. Erklärung im Text und in Tab. 5. (Quadrate = Männer, Kreise = Frauen, farblose Figuren = gesunde Familienangehörige, in einer Hälfte geschwärzte Figuren = Patienten mit einer Katarakt, schwarze Figuren = Patienten mit Myotonia dystrophica).

Eine weitere Erscheinung der erblichen Übertragung der Myotonia dystrophica ist eine gewisse Progression in den jüngeren Generationen, d.h. die Erkrankung manifestiert sich in einer der folgenden Generationen in einem früheren Lebensalter und in schwererer Form (Adie, Greenfield 2, Maas 67, Ravin 82, Waring, Ravin, Walker 105, Adams, Denny-Brown, Pearson 1). So bemerkte die Patientin 21 erstmals Muskelatrophien mit 47 Jahren. Bei ihrem Sohn (Patient 4) bildete sich eine Muskelschwäche in den Händen bereits mit 25 Jahren aus (Tab. 1), die sich in den folgenden Jahren so verschlimmerte, daß er mit 28 Jahren arbeitslos wurde.
Eine Regel der progressiven Vererblichkeit der Myotonia dystrophica ist nicht bewiesen, weil bisher zu wenige Stammbäume dystrophischer Myotoniker untersucht werden konnten. Vielleicht handelt es sich dabei nur um eine Auslese, daß in der Elterngeneration die Früherkrankten nicht mehr zeugungsfähig waren, in der Filialgeneration die Späterkrankenden bei der Untersuchung noch nicht erkannt wurden (Thomasen 96, v.Verschuer in "Genetik des Menschen" 1959).

Die Therapie der Myotonia dystrophica

In Tabelle 6 sind die therapeutischen Mittel zusammengestellt worden, mit denen unsere 24 dystrophischen Myotoniker in den letzten 13 Jahren behandelt wurden. Es handelt sich dabei um das Glykokoll, den Kationenaustauscher Natrantit, das Vitamin E, das Novocamid, die Nebennierenrindenhormone, das ACTH, die männlichen und weiblichen Geschlechtshormone und das Aureomycin.

Mit Glykokoll wurde der Patient 13 behandelt (Tab. 6). Es stellte sich danach eine gewisse subjektive Erleichterung ein.

Die Therapie des myotonen Symptoms mit dem Kationenaustauscher N a t r a n t i t wird unten in dem Kapitel über Myotonia congenita eingehend besprochen. Die Behandlungserfolge bei Myotonia dystrophica waren an einigen der hiesigen Patienten nicht befriedigend (Mertens, Grüttner 73). Ein besseres Ergebnis bekamen Tompkins, Lascelles, McKinney (99) in einem Fall von Myotonia dystrophica, bei dem sich die Muskelkraft besserte.

V i t a m i n E erhielten die Patienten 3 und 18. Bei beiden

Tabelle 6. Die Behandlung der Kranken mit Myotonia dystrophica.

| Fall | Therapie |
|---|---|
| 1.H.B. | 1956: Decortin 2 bis 3 Tabl./die.<br>Erfolg: Besserung der Myotonie, Zunahme der Muskelkraft. |
| 2.J.D. | 1958: Novocamid 6 Tabl./die.<br>Erfolg: Besserung der Myotonie. |
| 3.O.F. | 1954: Eiweißreiche Kost, Vitamin E (2 Tabl./die), Testoviron-Depot (100 mg/Monat), Desoxycorticosteronacetat.<br>Erfolg: Besserung des Allgemeinbefindens, geistig regsamer, Geschlechtstrieb stärker, Kräftigung der Oberarm- und Unterschenkelmuskulatur (Tests).<br>1955: ACTH-Depot (2 mal 40 E/Woche), Cortiphyson-Depot (2 mal 40 E/Woche).<br>Erfolg: Gewichtszunahme, Steigerung der Muskelkraft (Tests), Verschwinden der Myotonie. Nach Entlassung aus dem Krankenhaus wird ACTH abgesetzt. Der Erfolg dieser Behandlung hält 3 Monate an, dann wieder Schlappheitsgefühl und myotone Bewegungsbehinderung.<br>1956: Die Muskelleistung hatte sich im letzten Jahr nicht verschlechtert.<br>ACTH-Depot (2 mal 40 E/Woche), Cortison (25-50 mg/die).<br>Erfolg: Besserung der Myotonie und Muskelkraft (Tests).<br>1957: Der Patient knickt neuerdings leicht in Fuß- und Kniegelenken ein.<br>ACTH-Depot (40 E/Woche), Decortin (2 Tabl./die), Durabolin-Depot (100 mg/Monat).<br>1958: Im Letzten Jahr keine Symptomverschlechterung.<br>ACTH-Depot (40 E/Woche), Decortin (1 Tabl. à 5 mg/die), Durabolin-Depot (100 mg/14 Tage).<br>1959: Trotz der ACTH-, Decortin-, Durabolinbehandlung nehmen die muskulären Ausfälle zu. Besonders ist die Muskelkraft in den Beinen geringer geworden (Kniebeugen sind im Gegensatz zu 1958 nicht mehr möglich).<br>Decortin (2 Tabl.= 10 mg/die), Durabolin (2 mal pro Woche 1-2 Ampullen).<br>1960: Weitere Zunahme der Muskelatrophien.<br>ACTH-Depot (2 mal 40 E/Woche), Durabolin (50 mg/Woche), Aureomycin (1 Tabl.zu 50 mg/die). |

Tabelle 6. Fortsetzung.

| Fall | Therapie |
|---|---|
| 4.P.F. | 1953: Testoviron 50-100 mg/14 Tage.<br>Erfolg: Besserung des Allgemeinbefindens und der körperlichen Leistungsfähigkeit. |
| 5.K.H. | 1955: Testosteron-Depot 250 mg/6 Wochen. |
| 6.K.K. | 1957: Eiweißreiche Kost, Testosteron-Depot (100 mg/14 Tage), Decortin (10 mg/die).<br>Erfolg: Befinden frischer und lebhafter, Besserung der Myotonie und Muskelkraft. |
| 7.H.K. | 1953: Testoviron-Depot + Cortiron-Depot/14 Tage. |
| 8.J.L. | 1954: ACTH (4 mal 25 mg/die).<br>Erfolg: Mäßige Besserung des Allgemeinzustandes. |
| 9.A.N. | 1947: Testoviron und Vitamin B über 5 Tage.<br>Erfolg: Keine Besserung der Beschwerden. |
| 10.W.N. | 1954: Cortison 50 mg/die.<br>Erfolg: Besserung des Allgemeinbefindens, der Muskelkraft und der myotonen Bewegungshemmung. |
| 11.W.P. | 1952: Testoviron-Depot 100 mg/14 Tage.<br>Erfolg: Keine Besserung der Beschwerden. |
| 12.H.P. | 1957: Decortin 10 mg/die.<br>Erfolg: Verschwinden der myotonen Bewegungsstörung, Kräftigung der Muskulatur (Tests). |
| 13.J.R. | 1947: Glykokoll und Bäder.<br>Erfolg: Es stellt sich eine gewisse subjektive Erleichterung ein. |
| 14.W.S. | 1951: Keine Behandlung. |
| 15.K.S. | 1959: Keine Behandlung. |
| 16.H.S. | 1956: Decortin 15 mg/die.<br>Erfolg: Verschwinden der Myotonie, Zunahme der Kraftleistung in den Händen. |
| 17.K.T. | 1959: Durabolin-Depot (50 mg/14 Tage), Decortin (2 mal 5 mg/die).<br>Erfolg: Nachlassen der Myotonie; die Muskelkraft nimmt kaum zu. |
| 18.K.W. | 1953: Cortiron, Testosteron-Depot (50 mg/4Wochen), Vitamin E. |

Tabelle 6. Fortsetzung.

| Fall | Therapie |
|---|---|
| 19.L.B. | 1958: Decortin 4 mal 1 Tabl./die.<br>Erfolg: Zurückgehen der Myotonie. |
| 20.L.E. | 1958: Decortin-H.<br>Erfolg: Besserung des Allgemeinbefindens und der Muskelkraft. Die Myotonie bildet sich vollständig zurück. |
| 21.I.F. | 1959: Deltacortril 4 Tabl./die.<br>Erfolg: Vorübergehende Besserung des Allgemeinbefindens. |
| 22.A.H. | 1952: Keine Behandlung. |
| 23.H.M. | 1956: ACTH-Depot (2 mal 40 E/die).<br>Erfolg: Nach 3 Wochen keine subjektive und objektive Besserung.<br>Cortison (3 mal 50 mg/Woche.<br>Erfolg: Schwinden der Myotonie, Verbesserung der Muskelkraft. |
| 24.E.Z. | 1953: Implantation von 1 Ovocyclin-Kristallsuspension + 50 mg Testoviron + 1 Ampulle Percorten/4 Wochen.<br>Erfolg: Gewichtszunahme, Besserung des Allgemeinbefindens. |

Patienten wurden gleichzeitig mehrere Medikamente gegeben; es ist deshalb nicht möglich, den Behandlungserfolg abzuschätzen. Thomasen (96) meint, daß man den Prozess der Muskeldegeneration mit hohen Dosen von Vitamin E zum Stillstand bringen kann.

N o v o c a m i d wird im Kapitel Myotonia congenita ausführlicher besprochen. Wie das Natrantit ist es besonders geeignet, die myotone Bewegungshemmung zu bessern. Da diese im Krankheitsbilde der Myotonia dystrophica im Hintergrund steht, sind beide Medikamente mehr von untergeordneter Bedeutung. Novocamid erhielt der Patient 2, der besonders über Myotonie in den Hand- und Sprechmuskeln klagte (Tab. 2) und bei dem Muskelatrophien nicht deutlich ausgeprägt waren. Die Myotonie konnte dauernd gut gebessert werden. Über einen ähnlichen Erfolg der Procainamidbehandlung bei Myotonia dystrophica berichten

McRobble, Friedlander (84) bei 6 Kranken. (Novocamid = Procainamid).

An N e b e n n i e r e n r i n d e n h o r m o n e n und ihren Abkömmlingen wurden die Medikamente Desoxycorticosteronacetat (Pat. 3), Cortison (Pat. 3, 10, 23), Decortin (Pat. 1, 3, 6, 12, 16, 17, 19, 20), Cortiron (Pat. 7, 18), Percorten (Pat. 24), Deltacortril (Pat. 21) verabreicht.
Unter dieser Therapie wurden besonders das Allgemeinbefinden, die Myotonie und die Muskelkraft der Patienten beobachtet. Die Myotonie wurde am besten beeinflußt (Pat. 1, 3, 6, 10, 12, 16, 17, 19, 20, 23). Sie bildete sich teilweise ganz zurück. Eine Besserung des Allgemeinbefindens unter dieser Behandlung gaben die Patienten 3, 6, 10, 20, 21, 24 an (Tab. 6). Die Muskelkraft nahm bei den Kranken 1, 3, 6, 10, 12, 16, 20, 23 zu. Über die gleichen Behandlungsergebnisse berichten Thomasen (96), Barris, Strassman (4), Leyburn, Walton (65), Martin,Pattee (72), Liversedge, Newman (66). Glazer, Merrit (39) glauben dagegen, daß das Cortison keine bessernde Wirkung auf das Krankheitsbild der Myotonia dystrophica hat.

Mit A C T H (Adronocorticotropes Hormon der Hypophyse) wurden die Patienten 3, 8, 23 behandelt (Tab. 6). Der Patient 8 gibt eine mäßige Besserung seines Allgemeinbefindens an. Bei der Patientin 23 können keine Zeichen einer subjektiven und objektiven Besserung festgestellt werden. Der Patient 3 erhielt neben dem ACTH Nebennierenrindenhormone, die die Wirkung des ACTH verschleiern.
Bei den Patienten von Garai (36) und Liversedge, Newman (66) sprach nur das myotone Symptom auf die ACTH-Behandlung an. Keinen therapeutischen Effekt geben Glazer, Merrit (39) an. Kuhn, Holldack (61) beschreiben 2 Patienten mit hypoglykämischen Symptomen (starke Bauchschmerzen etc.), die nach ACTH-Therapie zurückgehen.

M ä n n l i c h e G e s c h l e c h t s h o r m o n e wurden in Form von Testosteron, Testoviron und Durabolin zugeführt (Tab. 6). Zusammen mit den Nebennierenrindensteroiden wurden die männlichen Geschlechtshormone bei den Patienten 3, 6, 7, 17, 18, 24 gegeben. Die Kranken 4, 9, 11 erhielten Testoviron und der

Patient 5 erhielt Testosteron allein. Bei 9 und 11 ist diese Behandlung erfolglos. Der Patient 4 gibt eine Besserung seines Allgemeinbefindens und seiner körperlichen Leistungsfähigkeit an (Tab. 6).
Über ebenfalls enttäuschende Ergebnisse der Behandlung der Myotonia dystrophica mit männlichen Geschlechtshormonen schreiben Caughey, Brown (19), Coers (23), Kuhn, Staudinger (64), Waring, Ravin, Walker (105). Andere Autoren (Hesser, Langworthy, Vest 46; Nadler, Steiger, Troncelleti, Durant 75; Horanyi, Hollo, Bekeny 49) beobachteten bei ihren Patienten eine Besserung des Allgemeinbefindens, eine Zunahme des Körpergewichtes und der Muskelkraft (Nadler et al. 75) unter dieser Therapie.

Die Patientin 24 erhielt O v o c y c l i n neben Percorten und Testoviron. Gewichtszunahme und besseres Allgemeinbefinden waren der Erfolg der Behandlung.

Wegen seiner eiweißanabolen Wirkung wurde das Antibioticum A u r e o m y c i n bei dem Patienten 3 versucht. Über seine Wirkung läßt sich bisher nichts aussagen.

Die Behandlung der Myotonia dystrophica mit C h i n i n dient der Besserung der Myotonie (Thomasen 96; McRobble, Friedlander 84; Davis 28; Leyburn, Walton 65). Bei der Behandlung der hiesigen Patienten wurde auf Chinin verzichtet.

Zusammenfassend kann man sagen, daß man bei dystrophichen Myotonikern, bei denen das Symptom der Myotonie vorherrscht, zunächst mit Novocamid behandeln sollte. Das ACTH und in stärkerem Grade die Nebennierenrindensteroide bessern bei den meisten Patienten das Allgemeinbefinden, die Myotonie und die Muskelkraft der vom dystrophischen Prozeß verschonten Muskeln. Das Fortschreiten der Muskelatrophien ist unter dieser Behandlung nicht aufzuhalten (Pat. 3 in Tab. 6; Shy, Brendler, Rabinovitch, McEachern 88; Shy, McEachern 89).

## Myotonia congenita

An der Neurologischen Universitätsklinik in Hamburg-Eppendorf wurden in den letzten 10 Jahren 16 Patienten mit Myotonia congenita (Thomsen) beobachtet.

Von diesen 16 Patienten waren 14 männlichen und 2 weiblichen Geschlechts im Alter zwischen 9 und 45 Jahren. In seinem reichhaltigen Krankengut findet Thomasen (96) ebenfalls ein starkes Überwiegen der Zahl der männlichen Patienten über die der weiblichen. Diesen Unterschied führt er darauf zurück, daß Männer in ihrer Arbeit durch die Myotonie meist mehr verhindert sind als Frauen, und daß bei Männern die Erkrankung ausgeprägter ist, sie deshalb häufiger entdeckt wird.

Die meisten Patienten bemerkten die Myotonie zum ersten Male in der Beinmuskulatur. Sie klagten nach längerer Körperruhe über Gehschwierigkeiten ("sie müssen erst einmal in Gang kommen".). Eine Patientin (39) verspürte die Myotonie zuerst in der Kaumuskulatur, bei einem anderen Patienten (30) waren schon in früher Kinkheit alle Skeletmuskeln befallen.

Drei der Patienten (31, 35, 36 in Tab. 7) erkrankten vor der Schulzeit mit ungefähr 4 bis 5 Jahren, vier zu Beginn der Schulzeit mit 6 bis 7 Jahren (27, 30, 34, 37), sechs (25, 26, 33, 39, 40, 29) erinnern sich, die ersten Symptome von Myotonie mit 11 bis 14 Jahren, drei (28, 32, 38) mit 17 bis 20 Jahren gehabt zu haben (Tab. 7). Nach den Angaben der Literatur beginnt die Myotonia congenita meistens im frühen Kindesalter (Thomsen 97, Franceschetti, Klein, Walthard 35, Thomasen 96), manchmal aber erst zwischen 10 und 20 Jahren (Thomasen).

Bei vier Patienten (26, 32, 35, 38) blieben die anfänglichen Symptome über neun Jahre, bei je einem Patienten über dreizehn (32), fünf (35) und achtzehn Jahre (38) gleichbleibend bestehen. Sieben der Patienten klagten über eine allmähliche Zunahme der Beschwerden im Laufe der Jahre (25, 30, 33, 34, 36, 37, 40).

Tabelle 7. Geschlecht (m = männlich, w = weiblich), Erkrankungsbeginn mit zuerst geklagten Symptomen, Verlauf der Erkrankung bei 16 Patienten mit Myotonia congenita. (J = Jahre).

| Fall | Geschlecht | Alter in J. | Erkrankungsbeginn u.erste Beschwerde | Verlauf |
|---|---|---|---|---|
| 25.W.A. | m | 18 | 10J; Myotonie der Beinmuskulatur. | 15J:Myotonie der oberen Extremität. u.d.Nackens. Seit dem 17.J nimmt die Myotonie zu. |
| 26.H.A. | m | 20 | 11J; Myotonie aller Muskeln bes.im Beginn von Bewegungen. | Die Beschwerden blieben unverändert. |
| 27.E.F. | m | 44 | 7J; | Myotone Bewegungshemmung steigert sich bis zur Pubertät und bleibt dann konstant. |
| 28.J.F. | m | 37 | 17J; Myotonie in der gesamten Körpermuskulatur. | Schubförmiger Verlauf mit Remissionen.Anstreng.u. Unterkühl.lösen aus u.verschlimmern |
| 29.H.G. | m | 28 | 10J; Myotonie besonders in der Beinmuskulatur. | Langsame Zunahme d.Myot.d.ges.Körpermuskulatur bis zum 21.J, dann Stillstand. |
| 30.H.G. | m | 22 | 6J; Myotonie bei allen Körperbewegungen bes.nach läng.Ruhe. | Langsame Zunahme der Beschwerden. |
| 31.W.H. | m | 15 | 5J; Myotonie besonders in d.Beinmuskulatur. "Er war zu faul zum laufen". | Myotone Behinderung in der ges. Muskulatur. |
| 32.P.K. | m | 30 | 17J; "bekam durch den Fußball dicke Waden". 25J: Myotonie und Nachlassen d.Kraft in beiden Armen u.Beinen | Diese Beschwerden blieben unverändert. |
| 33.H.K. | m | 33 | 11J; Myotonie bes. in den Beinen.(Leichtathletik). | Zunahme der myotonen Beschwerde. |

Tabelle 7. Fortsetzung.

| Fall | Geschlecht | Alter in J. | Erkrankungsbeginn u.erste Beschwerde | Verlauf |
|---|---|---|---|---|
| 34.H.M. | m | 45 | 6J; Myotonie in der Beinmuskulatur. | Myotonie in Arm-Nacken-Rückenmuskulatur.Mit 40J Verschlimmerung d. myot.Symptome. |
| 35.B.R. | m | 9 | 4J; Myotonie besonders in der Arm- und Beinmuskulatur. | Gleichbleiben der Beschwerde. |
| 36.U.S. | m | 14 | 5J; Myotonie der Beinmuskulatur. | Zunahme der Beschwerden. |
| 37.J.T. | m | 28 | 7J; Myotonie bes. der Beinmuskulatur."Kam immer schwer in Gang". | Mit 27J plötzliche Verschlimmerung d. Myotonie in d.ges. Körpermuskulatur. |
| 38.E.V. | m | 38 | 20J; Myotonie besond. in d.Beinmuskulatur. (Leichtathletik). | Mit 27J Myotonie in den Händen. Gleichbleiben der Symptomatik. |
| 39.U.H. | w | 18 | 14J; Myotonie in der Kaumuskulatur. | Mit 18J Myotonie in den Händen. |
| 40.E.M. | w | 18 | 10J; Myotonie bes. in der Beinmuskulatur. | Seit 3J Myotonie in der Hand- und Kaumuskulatur. |

Bei einem der Patienten (28) fiel ein ausgesprochen wellenförmiger Verlauf der Erkrankung auf. Es traten Remissionen bis zu 2 bis 3 Jahren ein. Einen ungünstigen Einfluß auf die myotonen Beschwerden hatten große Anstrengungen und Kälteeinewirkungen. Vier der Patienten (25, 27, 29, 40) klagten über zunehmende myotonische Bewegungsstörungen während der Reifejahre; nach dieser Zeit blieben sie jahre- und jahrzehntelang unverändert.

Die Krankheitsverläufe (Tab. 7) zeigen, daß sich die myotonischen Beschwerden in ihrer Stärke ändern können. Oft werden sie

durch Kälteeinwirkungen verschlechtert (25, 28, 29, 32, 38, 40). Der Patient 33 gibt an, daß Wärme und Kälte die Myotonie seiner Skeletmuskeln unberührt lassen.

Die Verteilung der Myotonie und Muskelhypertrophie über die Skeletmuskulatur

Die aktive und mechanische Myotonie (siehe S. 6 und 11) ist bei 15 der Patienten (die Patientin 39 ausgenommen, Tab. 7) in der gesamten quergestreiften Muskulatur nachweisbar.

Abb. 4. Patient 29.

Die Patienten werden am meisten gehindert durch die myotone Bewegungshemmung in den Fingerflexoren und den Beinmuskeln. Dabei haben sie Schwierigkeiten beim Öffnen der geschlossenen Hand und beim Aufstehen, Gehen und Treppensteigen. Diese Beschwerden werden morgens nach dem Aufstehen am unangenehmsten empfunden. In den übrigen Muskelgruppen des Körpers ist die

Myotonie bei den einzelnen Patienten mehr oder weniger stark ausgeprägt.
Die Funktion der Schlund-, Kehlkopf-, Blasenschließ- und Mastdarmschließmuskeln ist bei allen Kranken erhalten.

Eine Muskelhypertrophie findet sich bei den männlichen Patienten meist in der gesamten Körpermuskulatur (Abb. 4). Bei den weiblichen Patienten tritt sie mehr zurück.

Befunde auf Röntgenübersichtsaufnahmen des Schädels

Tabelle 8. Befunde auf seitlichen und frontalen Röntgenaufnahmen des Schädels bei 9 Patienten mit Myotonia congenita.

| Fall | Sella seitlich in qmm | Intracraniale Verkalkungen |
|---|---|---|
| 25.W.A. | 75 | Ø |
| 26.H.A. | | Verkalkung des linken Plexus chorioideus |
| 28.J.F. | 75 | Verkalkung der Zirbeldrüse |
| 29.H.G. | 81 | Verkalkung der Zirbeldrüse |
| 30.H.G. | 100 | Verkalkung der Zirbeldrüse |
| 31.W.H. | 90 | Ø |
| 34.H.M. | Sella-brücke ? | Verkalkung der Zirbeldrüse |
| 36.U.S. | 78 | Ø |
| 37.J.T. | | Verkalkung der Zirbeldrüse |

Veränderungen des knöchernen Schädels sind bei Myotonia congenita nicht beschrieben worden.
Die Sellagrößen (Tab. 8) liegen nach den Angaben von Kovacs und Carstens (siehe Seite 15) im Normalbereich. Die durchschnittliche Sellagröße beträgt 83,1 qmm bei 6 Patienten mit

Myotonia congenita.
Auf der seitlichen Übersichtsaufnahme des Schädels des Patienten 34 ist eine knöcherne Überbrückung der Sella sehr wahrscheinlich.
Keiner der Patienten wies Veränderungen der knöchernen Schädeldecke im Sinne einer Hyperostosis cranii interna auf.
Eine Verkalkung der Zirbeldrüse fand sich bei den Patienten 28, 29, 30, 34, 37. Kleine, punktförmige Verkalkungen des linken Plexus chorioideus waren auf den Schädelröntgenbildern des Patienten 26 zu erkennen.
Die Sinus des Schädels erschienen auf allen Schädelröntgenbildern unauffällig.

Augen- und psychische Befunde, sowie berufliche Verhältnisse bei Myotonia congenita

Tabelle 9. Berufliche Verhältnisse und psychische Befunde bei 16 Patienten mit Myotonia congenita.

| Fall | Beruf | Psyche |
|---|---|---|
| 25 | kaufmännischer Lehrling | Normal (= n) |
| 26 | Seemann | n |
| 27 | Schiffseigner | n |
| 28 | Betriebsprüfer | n |
| 29 | Polsterer und Dekorateur | n |
| 30 | kaufmännischer Angestellter | n; mittelmäßiger Schüler |
| 31 | Gymnasiast | n; guter Schüler |
| 32 | Rentner (Schneider) | n |
| 33 | Ingenieur | n |
| 34 | Büroarbeit | n |
| 35 | Schüler | n |
| 36 | Laufbursche | n; in der Schule 2 mal sitzengeblieben. |

Tabelle 9. Fortsetzung.

| Fall | Beruf | Psyche |
|---|---|---|
| 37 | Arbeiter, der bereits invalidisiert war und unter der Therapie wieder arbeitsfähig ist. | n |
| 38 | Maurer | n |
| 39 | Hilfsarbeiterin | n; in der Schule war sie eine mittelmäßige Schülerin |
| 40 | Platzanweiserin | n |

Im Gegensatz zur Myotonia dystrophica wurden bei der Myotonia congenita bei keinem der Patienten eine Katarakt gefunden. Diesem Unterschied messen Franceschetti, Klein, Walthard (35) bei der Differentialdiagnose unklarer Fälle von Myotonia congenita und Myotonia dystrophica eine entscheidende Bedeutung zu.

Das berufliche Fortkommen ist wiederum im Gegensatz zu den dystrophischen Myotonikern kaum oder gar nicht gehindert (Tab. 9). Ein Patient (32) wird berentet, weil er wegen der myotonen Bewegungshemmung nicht mehr als Schneider arbeiten kann. Der Patient 37 war bereits invalidisiert. Unter der Therapie (siehe unten) konnte er wieder dauernd arbeitsfähig gemacht werden.

Psychisch verhalten sich die Patienten normal (Tab. 9). Thomsen (97) und Thomasen (96) kommen bei ihren Untersuchungen über Myotonia congenita zu dem gleichen Ergebnis. Ersterer berichtet, daß manche Patienten versuchen, ihr Leiden vor ihrer Umwelt zu verheimlichen.

Die erbliche Übertragung der Myotonia congenita

Die Erblichkeit der Myotonia congenita ist in etwa 25 % der Fälle feststellbar (Adams, Denny-Brown, Pearson 1). Der Erbgang ist ein regelmäßig dominanter (Thomsen 97, Thomasen 96, Becker 8). Beide Geschlechter werden gleich häufig befallen. Nach Nissen (77, 78) ist die dominante Heredität der Myotonia congenita in allen Fällen als gegeben anzusehen. Ein Fehlen der Vererblichkeit können u.a. vortäuschen eine mangelnde Kenntnis der Ascendenz, eine ungenügende Zahl von Nachkommen, totgeborene oder frühgeborene, nicht untersuchte Kinder.

Eine familiäre Häufung der Myotonia congenita ließ sich bei 4 von 16 Patienten nachweisen (Tab. 10).

Tabelle 10. Familiäres Auftreten der Myotonia congenita bei 4 Patienten.

| Fall | Familienvorgeschichte |
|---|---|
| 26 | 1 Bruder: Myotonia congenita.<br>Vater, Mutter, 3 Geschwister sind gesund. |
| 29 | 1 Zwillingsschwester: Myotonia congenita. |
| 33 | 1 Bruder: Myotonia congenita; er starb mit 28 Jahren an Lungenentzündung.<br>Vater, Mutter, 5 Geschwister sind gesund. |
| 36 | Mutter: Myotonia congenita.<br>1 Schwester: Myotonia congenita.<br>Vater und 4 weitere Geschwister sind gesund. (Abb. 5) |

Im hiesigen Krankengut konnte eine dominante Übertragung der Myotonia congenita von einer Mutter auf zwei ihrer Kinder in der Familie des Patienten 36 nachgewiesen werden (Abb. 5 und Tabelle 10). In den Familien der Patienten 26 erkrankten ein Bruder, 29 eine Zwillingschwester und 33 ein Bruder an Myotonia congenita (Tab. 10).

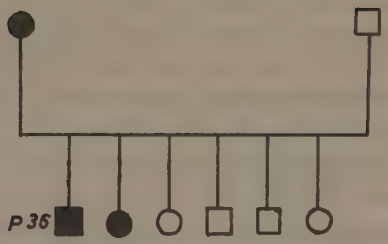


Abb. 5. Stammbaum des Patienten 36. Erklärung im Text und in Tabelle 10. (Quadrate = Männer, Kreise = Frauen, farblose Figuren = gesunde Familienangehörige, schwarze Figuren = Patienten mit Myotonia congenita).

Die Therapie der Myotonia congenita

Die bei 16 Patienten mit Myotonia congenita angewendete Therapie wurde in Tabelle 11 zusammengestellt.

C h i n i n wurde 10 Patienten in einer Dosis bis zu 2 g pro Tag gegeben. Bei 5 Kranken (27, 29, 33, 35, 39) ließ sich eine gute Besserung der Myotonie erzielen. Der Patient 27 bekam 2 g Chinin pro Tag. Dabei traten Nebenwirkungen von seiten des Nervus vestibularis (Schwindel, Übelkeit) auf. Bei 4 Patienten (25, 26, 28, 32) wirkte das Chinin nur geringgradig oder gar nicht auf die Myotonie.
Chinin tritt heute wegen seiner Nebenwirkungen und seines schnellen Unwirksamwerdens in der Behandlung der Myotonien zurück. Es wird ersetzt durch wirksamere Medikamente wie Novocamid, Cortison und ACTH.

Tabelle 11. Die Behandlung der Kranken mit Myotonia congenita.

| Fall | Therapie |
|---|---|
| 25.W.A. | 1953: Chinin; es wird bis zur toxischen Dosis gegeben (Übelkeit, Schwindel).<br>Erfolg: Geringfügige Besserung der Myotonie. |
| 26.H.A. | 1959: Chinin 1 Ampulle i.v.<br>Erfolg: Mäßige Besserung der Myotonie.<br>Novocamid 2 mal 6 Tabl./die.<br>Erfolg: die Myotonie verschwindet vollständiger als nach der Chinintherapie. Gute Verträglichkeit.<br>Cortison 2 mal 100 mg/die i.m.<br>Erfolg: nach 3 Tagen Besserung der Myotonie, nach 5 Tagen ist sie fast vollständig verschwunden.<br>Prednison 10 bis 15 mg/die als Dauerbehandlung. |
| 27.E.F. | 1957: Chinin 2 g/die.<br>Erfolg: Gute Besserung der Myotonie. Nebenwirkungen von seiten des N.vestibularis (Schwindel). |
| 28.J.F. | 1958: Chinin 3 mal 1 Tab. à 0,25 g/die.<br>Erfolg: die Myotonie bessert sich kaum.<br>Novocamid 2 mal 5 bis 6 Tabl.(à 0,25 mg)/die.<br>Erfolg: Flüssiger Verlauf der Muskelkontraktionen; Abklingen der Wirkung nach 7 bis 8 Stunden.<br>Kombination von Novocamid 5 bis 6 Tabl./die und Cortison 2 Tabl./die.<br>Erfolg: beide Medikamente ergänzen sich zu einem optimalen Behandlungserfolg. |
| 29.H.G. | 1957: Chinin<br>Erfolg: die anfänglich gute Wirkung auf die Myotonie läßt nach kurzer Zeit nach.<br>Natrantit 60 g/die.<br>Erfolg: der Kaliumspiegel im Blut sinkt von 24 auf 10,7 mg%. Gute Rückbildung der Myotonie. Wahrscheinlich liegt der günstigste Serumkaliumspiegel zwischen 10 und 14 mg%.<br>Decortin 2 mal 5 mg/die.<br>Erfolg: Besserung der Myotonie.<br>ACTH<br>Erfolg: Mäßige Besserung der Myotonie. |

Tabelle 11. Fortsetzung.

| Fall | Therapie |
|---|---|
| 30.H.G. | 1957: Chinin 1 bis 2 g/die.<br>Kombination von Decortin 2 Tabl. (à E,5 mg)/die und 4 Tabl. Novocamid/die.<br>Erfolg: die Bewegungen laufen flüssig ab. |
| 31.W.H. | 1958: Novocamid 2 mal 4 Tabl./die.<br>Erfolg: gute Rückbildung der Myotonie. Wegen der geringen Ausprägung der Myotonie konnte bei diesem 15 jährigen Patienten auf Cortisonpräparate verzichtet werden. |
| 32.P.K. | 1959: Chinin<br>Erfolg: keine Besserung des myotonen Symptoms.<br>Novocamid: 2 mal 6 Tabl./die.<br>Erfolg: die Myotonie verschwindet nach 1/2 bis 1 Stunde und setzt nach 4 Stunden allmählich wieder ein. |
| 33.H.K. | 1954: Chinin 5 mal 1 Tabl. (à 0,25 g)/die.<br>Erfolg: gute Wirkung auf die Myotonie. Auftreten von Herzbeschwerden.<br>Novocamid 2 mal 2-4 Tabl./die.<br>Erfolg: 4 Stunden anhaltende gute Wirkung auf die Myotonie.<br>ACTH 100 E/die.<br>Erfolg: gute Besserung der Myotonie.<br>Natrantit (Kationenaustauscher) 60 g/die.<br>Erfolg: nach 5 Tagen nur geringe Besserung der Myotonie.<br>Kombination 100 E ACTH/die und 100 g Natrantit /die über 4 Tage.<br>Erfolg: der Serumkaliumspiegel sinkt von 20,2 mg% auf 16 mg% ab. Der Natriumspiegel im Serum bleibt konstant. Unter dieser Therapie bessert sich die Myotonie beträchtlich. Es bleibt aber in allen Muskeln eine geringfügige Bewegungshemmung vorhanden. |
| 34.H.M. | 1954: Natrantit 3 mal 20 g/die.<br>Erfolg: der Serumkaliumspiegel sinkt von 20,5 mg% auf 17,5 mg% ab. Nach 8 Tagen bessert sich das Gehvermögen und die myotone Bewegungshemmung in den Händen lockert sich.<br>Kombination ACTH 3 mal 25 E/die und Natrantit 3 mal 20 g/die. |

Tabelle 11. Fortsetzung.

| Fall | Therapie |
|---|---|
| | Erfolg: der Serumkaliumspiegel sinkt weiter bis 10 mg% ab. Die myotonen Erscheinungen verschwinden völlig.<br><br>Decortin 2 Tabl. (à 5 mg)/die.<br>Erfolg: der Patient kann sich viel besser bewegen. Keine ungünstigen Begleiterscheinungen. |
| 35.B.R. | 1955: Chinin bis zu 1 g/die.<br>Erfolg: die gute Wirkung auf die Myotonie läßt nach wenigen Wochen nach.<br><br>Novocamid als Einzeldosis 3 Tabletten.<br>Erfolg: die myotone Bewegungshemmung wird für mehrere Stunden unterdrückt.<br><br>Natrantit<br>Erfolg: der Kaliumspiegel im Serum geht von 18,2 mg% auf 16,1 mg% zurück. Die myotone Bewegungshemmung bildet sich weitgehend zurück. 4 Tage nach Absetzen dieser Behandlung bildet sie sich wieder aus.<br><br>Cortison 50 mg/die.<br>Erfolg: ebenso günstig wie bei der Behandlung mit Natrantit. |
| 36.U.S. | 1956: Novocamid 5 ccm i.v.<br>Erfolg: die myotone Hemmung ist für einige Stunden völlig aufgehoben und in keinem Muskel nachweisbar.<br><br>Soludecortin i.v.<br>Erfolg: nach 2 Stunden deutliche Besserung der Myotonie, die 4-5 Tage anhält. Das Zurückgehen der Myotonie ist jedoch nicht so deutlich wie nach der Gabe von Novocamid.<br><br>Decortin p.o. zunächst 40 mg/die, später als Dauerbehandlung 10 mg/die.<br>Erfolg: nach einigen Tagen Besserung der Myotonie. Eine gewisse Bewegungshemmung bleibt erhalten, die den Patienten nicht sehr stört. |

Tabelle 11. Fortsetzung.

| Fall | Therapie |
|---|---|
| 37.J.T. | 1955: Cortison zuerst 200 mg/die, dann 100 mg/die, schließlich 50 mg/die.<br>Erfolg: 3 Tage nach Behandlungsbeginn bessert sich die aktive myotone Bewegungshemmung. Nach 6 Tagen ist sie nicht mehr zu erkennen. Nach weiteren 3 Tagen verschwindet auch die mechanische Myotonie (bei Beklopfen der Muskulatur keine Dellenbildung mehr). 10 Tage nach Absetzen des Cortisons macht sich wieder eine gewisse Bewegungshemmung in der Muskulatur bemerkbar, die langsam zunimmt.<br>ACTH-Depot 80 E/die.<br>Erfolg: Verschwinden der myotonen Erscheinungen. Zunahme der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit und Muskelkraft. Keine unangenehmen Nebenerscheinungen; nur gelegentlich etwas unruhiger Schlaf.<br>Dauertherapie: Cortison 50 mg/die p.o. und ACTH-Depot 2 mal 40 E/Woche. Der bereits invalidisierte Patient kann so dauernd arbeitsfähig gehalten werden. |
| 38.E.V. | 1960: Novocamid 3 bis 5 Tabl. in einer Dosis.<br>Erfolg: die myotone Bewegungshemmung wird für viele Stunden beseitigt. |
| 39.U.H. | 1954: Chinin 0,25 g in Oblaten alle 2 Tage.<br>Erfolg: subjektiv und objektiv wesentliche Besserung der Motilität in den Händen; diese Besserung hält auch ohne Therapie über Tage an. |
| 40.E.M. | 1958: Novocamid<br>Erfolg: keine Wirkung auf die Myotonie.<br>Decortin-H 2 Tabl. (à 5 mg)/die; Dauertherapie.<br>Erfolg: Weitgehendes Verschwinden der myotonen Reaktionen. |

N o v o c a m i d (Procainamid) wird in Einzeldosen von 3 bis 5 Tabletten (à 0,25 g) gegeben. Eine halbe bis eine Stunde später bessert sich oder verschwindet die myotonische

Bewegungshemmung der Muskulatur. Sie stellt sich allmählich nach 4 bis 8 Stunden wieder ein. Das Medikament muß deshalb täglich in 2 Einzeldosen genommen werden. Diese günstige Wirkung auf die Myotonie ließ sich bei 6 unserer Patienten (26, 31, 32, 33, 36, 38) feststellen. Nebenwirkungen traten nicht auf. In einem Falle (40) war Novocamid wirkungslos. An zwei Patienten war die Novocamidwirkung nicht so deutlich; hier konnte sie einemal mit Decortin (Patient 30) 2 Tabletten/die und einmal mit Cortison (Patient 28) 2 Tabletten /die gut unterstützt werden, so daß die Muskelkontraktionen flüssig abliefen.

Über ähnlich günstige Erfolge mit Procainamid berichten Leyburn, Walton (65), Geschwind, Simpson (38), McRobble, Friedlander (84). Dabei zeigte sich, daß die Myotonie nach Willkürkontraktionen weitgehend verschwand, die mechanische Myotonie dagegen nur wenig verändert wurde. McRobble und Friedlander geben bis zu 12 Monaten Procainamid, ohne daß sich eine Änderung in seiner Wirksamkeit eingestellt hätte. Es traten keine schweren Nebenwirkungen auf, die zum Absetzen des Medikamentes gezwungen hatten. Pateisky (111) behandelte Myotonien intravenös mit den lokalanaesthetischen Mitteln Procain und Panthesin. Dabei war die Wirkung auf das myotone Symptom bei dystrophischen Myotonikern besser als bei Patienten mit Myotonia congenita

Als K a t i o n e n a u s t a u s c h e r gibt man die reine Ammoniumform der Polystyrolsulfonsäure (Natrantit), und zwar 3 mal 20 g/die zu den Hauptmahlzeiten. Während der Behandlung sinkt der Serumkaliumspiegel bis zur unteren Grenze der Norm (16 mg%) oder noch weiter ab. Mertens, Grüttner (73) fanden, daß bei einem Serumkaliumspiegel von 14 mg% die myotonen Beschwerden bei Willkürbewegungen kaum noch vorhanden waren. Die mechanische Myotonie bildete sich nicht in gleichem Maße zurück. Nebenerscheinungen traten in keinem Falle auf.

Zu den gleichen Ergebnissen der Behandlung der Myotonia congenita mit Kationenaustauschern gelangten Tompkins, Lascelles, McKinney (99).

Unter den hiesigen Patienten mit Myotonia congenita wurden 4

(29, 33, 34, 35) mit dem Kationenaustauscher behandelt. In allen Fällen kam es zu einer beträchtlichen Besserung des myotonen Symptoms. Im Anfang der Behandlung können Cortison, seine Abkömmlinge und ACTH den Erfolg steigern (Patienten 33, 34).

Zu Beginn der Behandlung mit A d r e n o c o r t i c o - t r o p e m H o r m o n (ACTH) wurden 80 bis 100 E/die gegeben über 4 bis 8 Tage. Unter dieser Gabe verschwanden bei drei Patienten (29, 33, 37) mit Myotonia congenita die myotonischen Erscheinungen bei Willkürbewegungen. Nebenerscheinungen traten außer gelegentlich etwas unruhigem Schlaf bei dem Patienten 37 nicht auf. Als Dauertherapie wurde ACTH bei dem Kranken 37 gegeben (2 mal pro Woche 40 E ACTH-Depot kombiniert mit täglich 50 mg Cortison p.o.). Dieser letzte Patient war bereits invalidisiert; unter der Behandlung wurde er wieder arbeitsfähig.
Shy, McEachern (89) und Nissen (79) erzielten dieselben Erfolge mit der ACTH-Behandlung der Myotonia congenita. Nissen mußte die ACTH-Behandlung bei einer Patientin nach kurzer Zeit absetzen, weil sich Ziehen in den Mammae, vorzeitiges Eintreten der Menses und ein diabetogen veränderter Staub-Traugott-Versuch einstellten.

Als Dauertherapie wurden C o r t i s o n in der Dosierung von 50 mg/die (= 2 Tabletten), D e c o r t i n und D e c o r t i n - H von 10 mg/die (= 2 Tabletten) gegeben. Zunächst gibt man pro Tag 50 bis 100 mg Cortison oder 40 mg Decortin oder Decortin-H und geht dann allmählich auf die Erhaltungsdosis zurück. Mit dieser Therapie erreichte man bei 9 schweren Fällen von Myotonia congenita (26, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 37, 40) eine wenn auch nicht vollständige, so doch weitgehende Rückbildung der myotonen Bewegungshemmung bei Willkürbewegungen. Zwei Patienten (29, 37), für die es unmöglich war, mit ihrer Erkrankung zu arbeiten, konnten wieder arbeitsfähig gemacht werden.
In keinem Falle konnten ungünstige Nebenwirkungen beobachtet werden. Regelmäßig wurden der Blutdruck, das Elektrokardiogramm, der Urin auf Zucker und die Natrium- und Kaliumwerte

im Blutserum überprüft.
Sehr günstig wirkte sich bei drei Patienten eine Kombinationstherapie aus. Patient 30 wurde mit Novocamid (4 Tabl./die) und Decortin (2 Tabl./die), Patient 28 mit Novocamid (5 bis 6 Tabl./die) und Cortison (2 Tabl./die) und Patient 37 mit Cortison (50 mg/die) und ACTH-Depot (2 mal pro Woche 40 E) behandelt. Bei diesen drei Patienten unterstützten sich die Präparate in ihrer Wirkung.
Nissen (79) behandelte eine Patientin mit dem synthetisch hergestellten Mineralocorticoid Cortiron; es verschwand die aktive Myotonie vollkommen, nur durch Beklopfen der Muskeln ließ sich eine myotonische Reaktion auslösen. Leyburn, Walton (65) fanden bei 4 Patienten mit Myotonia congenita eine Verringerung der myotonischen Nachkontraktion nach Behandlung mit Prednison.

In der Therapie der Myotonia congenita geht man so vor, daß man alle Präparate, die sich bisher als wirksam erwiesen haben, an den einzelnen Patienten austestet und dann die vorteilhafteste Behandlung auswählt. Für eine Behandlung kommen nur solche Patienten infrage, die durch ihre myotonischen Beschwerden im Alltagsleben behindert sind. Bei leichten Fällen wird man Novocamid, seltener Chinin, geben. Als Dauertherapie der schweren Myotonia congenita haben sich Cortison und seine Derivate am besten bewährt.

## Bearbeitung der Kasuistik und der Literatur

Neben je einem Patienten mit Myotonia dystrophica und Myotonia congenita, die von mir selbst untersucht wurden, entstammt die Kasuistik Auswertungen von Krankengeschichten von 24 Patienten mit Myotonia dystrophica und 16 Patienten mit Myotonia congenita.

Die für diese Arbeit wichtigen Auszüge aus den Krankenblättern wurden auf Randlochkarten (DIN A 5; H.Guntrum II. Schlitz/Hessen; Abb. 6) aufgetragen. Der Gebrauch von Lochkarten in der Medizin ist von Derbolowsky (29) besprochen worden. Die sehr vielseitige Symptomatik besonders der Myotonia dystrophica konnte auf diesen Lochkarten von Anfang an geordnet werden, was der späteren Auswertung zeitlich zugute kam.

Noch mehr bewährten sich diese Randlochkarten bei der Bearbeitung der Literatur. Es wurden 152 Originalarbeiten gelesen und 113 für diese Arbeit verwertet. Bei der Auswertung konnten alle Arbeiten mit einer bestimmten Fragestellung in kürzester Zeit heraussortiert werden.

### Statistik

Die Grundlagen der statistischen Rechnung wurden den "Documenta Geigy Scientific Tables" (5. Auflage, 1956) entnommen. Danach berechnen sich aus

$$\bar{x} = \frac{1}{N} S(x)$$ der Mittelwert $\bar{x}$

$$s^2 = \frac{1}{N-1} (S(x^2) - \bar{x}S(x))$$ die Streuung $s^2$

$$s = \pm\sqrt{s^2}$$ die Standardabweichung s

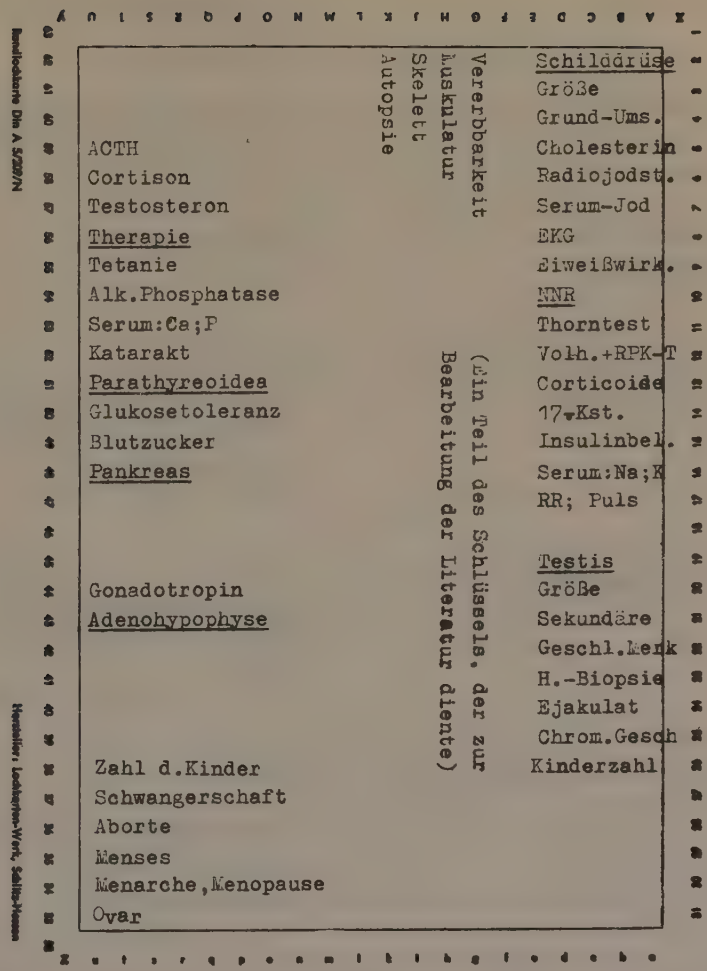


Abb. 6. Deutsche Randlochkarte DIN A 5 (H.Guntrum II., Schlitz/Hessen).

$$s_{\bar{x}} = \frac{1}{\sqrt{N}} s$$

die Standardabweichung des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$.

$$c \text{ oder } t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{s_D}$$

die Abweichung c oder t, durch die man die Wahrscheinlichkeit P erhält.

$$n = N + N' - 2$$

der Freiheitsgrad n.

c bei $n > 60$

t bei $n < 60$

$$s_D = \pm\sqrt{s_{\bar{x}}^2 + s_{\bar{x}'}^2}$$

die Standardabweichung der Mittelwertdifferenz $s_D$, wenn der Freiheitsgrad $n = N + N' - 2$ größer als 60 ist.

$$s_D = \pm\sqrt{\frac{s_{x,x'}^2}{N} + \frac{s_{x,x'}^2}{N'}}$$

die Standardabweichung der Mittelwertdifferenz $s_D$, wenn der Freiheitsgrad $n = N + N' - 2$ kleiner als 60 ist.

$$s_{x,x'}^2 = \frac{S(x^2) - \bar{x}S(x) + S(x'^2) - \bar{x}'S(x')}{N + N' - 2}$$

die gemeinsame Streuung von x und x' $s_{x,x'}^2$.

Die Wahrscheinlichkeit P wird nach Berechnung der Werte c oder t aus vorgegebenen Tabellen abgelesen. Liegt P unter 0,05, so wird der Unterschied der Mittelwerte als signifikant angesehen. Ist P größer als 0,05, so soll man bei der Beurteilung des Unterschieds beider Mittelwerte zurückhaltend sein. Es ist nicht möglich, einen Unterschied zweier Mittelwerte als nicht signifikant zu bezeichnen.

# E N D O K R I N E S  S Y S T E M

## Die Hypophyse bei Myotonia dystrophica

An eine Hypophysenvorderlappenunterfunktion bei der Myotonia dystrophica dachten 1927 Maas und Haase (68), 1940 Waring, Ravin und Walker (105) und 1948 Thomasen (96), weil einige Symptome der Simmond'schen Erkrankung wie z.B. die Asthenie, der niedrige Grundumsatz und Veränderungen an den männlichen und weiblichen Keimdrüsen häufig auch bei der Myotonia dystrophica beobachtet werden.

In der Literatur der letzten 10 Jahre wurde zur Prüfung der Funktion des Hypophysenvorderlappens (HVL) die Höhe der Gonadotropinausscheidung im Harn in vielen Einzelfällen von Myotonia dystrophica veröffentlicht. Die Werte wurden erniedrigt, normal und erhöht gefunden.

Ebenso uncharakteristisch sind die pathologisch-histologischen Befunde auf Schnitten durch den HVL.

Auf eine mögliche Beziehung zwischen Sellagröße und Größe und Funktion der Hypophyse wurde oben im Abschnitt "Knochenveränderungen bei Myotonia dystrophica"eingegangen.

### Pathologische Histologie

Auf einem Schnitt durch den HVL des 1955 verstorbenen Patienten 8 (J.L.) wird zunächst eine starke Hyperämie deutlich (Abb. 744). Daneben sind zahlreiche mit eingedicktem Sekret angefüllte Follikel zu erkennen. In einem der durch den HVL gelegten Stufenschnitte überwiegen zahlenmäßig die eosinophilen Zellen gegenüber den chromophoben; demgegenüber sind die basophilen ganz zurückgetreten. In einem anderen Schnitt schienen im Gegensatz dazu die chromophoben Zellen in der Mehrzahl zu sein. Im Übergangsbereich zum Hypophysenhinterlappen liegen einige Kolloidcysten von mittlerer Größe. (Sektion des Pat. 8 am 12.1.1955. Sektions-Nr. 36; Pathologisches Institut der Universität Hamburg, Direktor: Professor Dr. C. Krauspe).

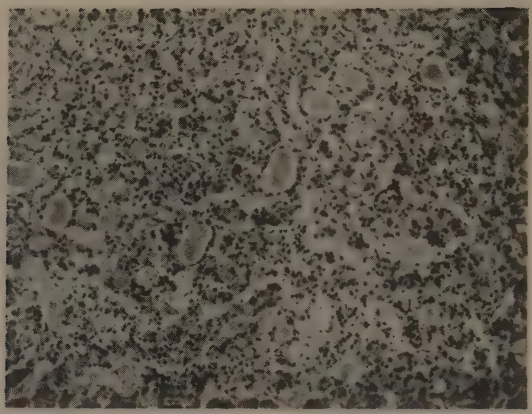

Abb. ~~14~~. Schnitt durch den HVL des Pat. 8.

Berthold (13) stellte 45 Sektionsfälle von Myotonia dystrophica aus der Weltliteratur zusammen. Davon wurden in 30 Fällen die HVL untersucht. In 17 Fällen wurden sie normal, in 5 fraglich verändert und in 8 sicher pathologisch verändert gefunden. In 8 Fällen wird über eine Vermehrung der basophilen Zellen des HVL und in zwei Fällen der eosinophilen berichtet. Daneben finden sich Angaben über prallgefüllte Follikel und kleine Cysten im Vorder- und Zwischenlappen der Hypophyse. An sicher pathologischen Befunden geben Hartog-Jager eine HVL-Cyste, Keschner und Davidson eine große bindegewebige Narbe im HVL und de Jong eine frische Blutung im HVL nach einem Unfall an (zit. nach Berthold). Einige histologische Hypophysenbefunde aus der Literatur sind in Tabelle 12 zusammengestellt worden.

Tabelle 12. Histologische Befunde der Hypophyse bei dystrophischen Myotonikern; zusammengestellt aus der Literatur.

| Autoren | Histologische Befunde |
|---|---|
| Benda, Bixby (10) | 1 männlicher Pat.: Verminderung der eosinophilen Zellen im HVL. Proliferation der basophilen Zellen an der Grenze zum Hypophysenhinterlappen (HHL). Große Kolloidcysten im Zwischenlappen. Degeneration des HHL.<br>1 weibliche Pat.: Kleine chromophobe Tumoren im HVL. |
| Nadler, Steiger Troncelletti, Durant (75). | 1 männlicher Pat.: HVL unauffällig. |
| Wrage, Mertens (107) | 1 weibliche Pat.: "Das epitheliale Parenchym der Hypophyse ist bis auf geringe Reste meist chromophober Zellen mit pyknotischen Kernen zerstört. Stattdessen findet sich eine hochgradige, ziemlich diffuse Fibrose des Interstitiums. An zahlreichen Stellen liegen epitheloidzellige Knötchen mit lymphocytärer Infiltration der Randzone und zentralen Nekrosen. In einigen dieser Knötchen lassen sich große,Riesenzellen sehr ähnliche Gebilde mit randständigen, teilweise sehr dicht gelagerten Kernen beobachten. Säurefeste Stäbchen konnten nicht nachgewiesen werden." |
| Esen, Raskin (30) | 1 männlicher Pat.: Vermehrung der basophilen Zellen im HVL; daneben weite Hohlräume mit weiten Blutgefäßen.<br>1 männlicher Patient: Vermehrung der basophilen Zellen im HVL; daneben zahlreiche Cysten in der Pars intermedia. |
| Caughey (21) | 1 männlicher Pat.: HHL unauffällig. HVL vergrößert durch chromophobe und eosinophile Tumoren; große mit Kolloid gefüllte Cysten. |

Klinik

Die Funktion des HVL spiegelt sich einmal in dem Zustand der von ihm abhängigen endokrinen Drüsen (Schilddrüse, Nebenniere, Hoden, Ovar) wieder; dann läßt die Gonadotropinausscheidung im Harn Schlüsse über die gonadotrope Partialfunktion des HVL zu.

Die Gonadotropinausscheidung im Harn wird nach der Methode von Klinefelter, Albright, Griswold (58) bestimmt. Dabei läßt man die aus der 24-stündigen Harnmenge isolierten Gonadotropine auf den Uterus einer infantilen Maus einwirken und mißt die darauf erfolgende Gewichtsvermehrung des Uterus. 1 Mäuse-Uterus-Einheit (MUE) ist die Gonadotropinmenge, die bei infantilen Mäusen eine Verdopplung des Uterusgewichtes herbeiführt. Die Normalwerte der Gonadotropinausscheidung liegen nach Klinefelter, Albright, Griswold (58) und Alexandridis, Apostolakis, Voigt (3) zwischen 6,6 und 52,8 MUE/24 Stunden. Nach diesen Autoren scheiden geschlechtsreife Männer durchschnittlich 20 bis 40 MUE/24h Gonadotropine im Harn aus. Labhart (in "Klinik der Inneren Sekretion") gibt diesen Normalbereich zwischen 13 und 50 MUE/24h an.
Bei der geschlechtsreifen Frau betragen diese Werte im ersten und letzten Drittel des Zyklus 4 bis 8 MUE/24h, im mittleren 20 bis 40 MUE/24h. Nach der Menopause steigt bei der Frau die Gonadotropinausscheidung im Urin an.
Es ist schwierig bei geschlechtsreifen Männern und Frauen vor der Menopause zwischen noch normalen und schon erniedrigten Gonadotropinwerten im Harn zu unterscheiden. Nach den oben von verschiedenen Autoren angegebenen Normalbereichen läßt sich aber doch sagen, daß eine Ausscheidung von 6,6 MUE/24h beim geschlechtsreifen Manne erniedrigt ist oder zumindest an der unteren Grenze der Norm liegt. Der Wert 52,8 MUE/24h liegt an der oberen Normgrenze.

Es wurden an 13 männlichen Patienten mit Myotonia dystrophica zwischen 37 und 48 Jahren 14 Bestimmungen der Gonadotropinausscheidung im Harn vorgenommen. (Tab.16). Diese Bestimmungen wurden in Abb. 8 in Kurvenform (gestrichelte untere Kurve) eingetragen. Darüber (ausgezogene Kurve) sind 88 Bestimmungen

von 44 gesunden Kontrollpersonen (33 Männer, 11 Frauen) in einer Normalverteilungskurve zusammengestellt worden; diese Bestimmungen entstammen einer Arbeit von Alexandridis, Apostolakis, Voigt (3).

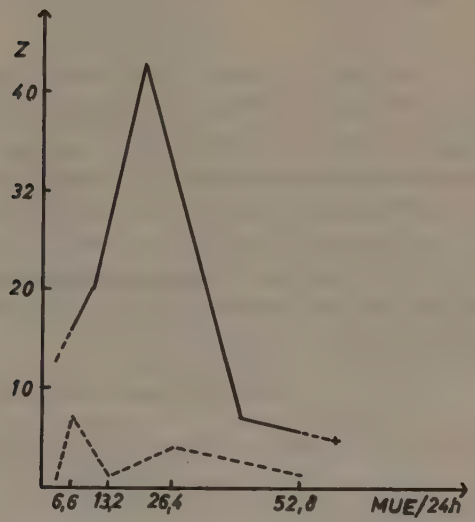


Abb. 8 . Ausgezogene Kurve: Verteilungskurve der Gonadotropinausscheidung im Harn bei 44 gesunden Kontrollpersonen (88 Bestimmungen). Gestrichelte Kurve: Verteilungskurve der Gonadotropinausscheidung im Harn bei 13 männlichen Patienten mit M.d. (14 Bestimmungen). (Z = Zahl der Bestimmungen. Maßstab: Zahl der Bestimmungen : MUE/24h = 2 : 1).

Von den 14 Bestimmungen der Gonadotropinwerte im Harn bei 13 männlichen Patienten sind 8 mit 6,6 MUE/24h erniedrigt (unteres

Maximum der gestrichelten Kurve in Abb. 8 ). Der Patient 16 schied weniger als 6,6 MUE/24h im Urin aus. Mit 52,8 MUE/24h war die Gonadotropinausscheidung bei Patient 17 erhöht.

Die Harngonadotropine wurden außerdem bei drei weiblichen Patienten bestimmt, die zwischen 37 und 50 Jahre alt waren und sich zur Zeit der Bestimmung in der Menopause befanden (Tab. 18 ):

| | |
|---|---|
| Patientin 20 | 26,4 MUE/24h |
| Patientin 23 | 13,2 MUE/24h |
| Patientin 24 | 52,8 MUE/24h |

Die Patientin 23 ist seit 2 Jahren in der Menopause. Ihre Gonadotropinausscheidung ist dementsprechend zu niedrig.

In der Literatur über Myotonia dystrophica werden die Gonadotropinwerte bei den meisten Patienten (21 Patienten) normal, bei 9 Patienten erhöht und bei 5 Patienten erniedrigt gefunden (Tab. 13).

Tabelle 13. Die Gonadotropinausscheidung im Harn bei in der Literatur veröffentlichten Fällen von M.d. (m = männlich, w = weiblich).

| Autoren | Gonadotropinausscheidung | | |
|---|---|---|---|
| | erniedrigt | normal | erhöht |
| Caughey (19) | | 1 w, 1 m | 3 m |
| Clarke, Shapiro, Monroe (22) | | 2 m | |
| Heni (45) | | | 1 m |
| Holland, Hill(47) | | 1 m | |
| Jacobson,Schultz, Anderson (51) | 1 m | 3 m | |
| Koch,Taubert (59) | | 3 w | 1 m |
| Liversedge, Newman (66) | 3 m, 1 w | 1 m | |
| Nadler,Troncelleti Steiger,Durant(75) | | 1m, 1 w | 1 m |
| Roos (86) | | | 1 m |
| Thomasen (96) | | 4 m, 3 w | |
| Wyss (108) | | | 2 m |

## Die Hypophyse bei Myotonia congenita

Die Gonadotropinausscheidung im Harn wurde an drei männlichen Patienten mit Myotonia congenita geprüft. Es schieden der Patient 25 = 26,4 MUE/24h, der Patient 29 = 6,6 MUE/24h und der Patient 32 = 13,2 MUE/24h Gonadotropine im Harn aus.

In der Literatur über Myotonia congenita ist die Gonadotropinausscheidung bisher nicht untersucht worden.

## Zusammenfassung

Die pathologisch-histologischen Befunde des HVL und die Gonadotropinausscheidung im Urin bei der Myotonia dystrophica werden recht uncharakteristisch gefunden. Während erster meist normal ausfallen, verhält sich die Gonadotropinausscheidung unterschiedlich. Bei 7 männlichen Patienten und einem weiblichen Patienten war sie erniedrigt. In der Literatur werden in der Mehrzahl normale, aber auch erhöhte und erniedrigte Werte angegeben.

## Die männlichen Keimdrüsen bei Myotonia dystrophica

Steinert (93) beschrieb 1909 als erster die Hodenatrophie als ein Symptom der Myotonia dystrophica. Er untersuchte 6 männliche Patienten und fand sie in 4 Fällen. Gleichzeitig bemerkte er bei diesen Patienten Störungen der Potenz.

Seit Curschmann (24, 25, 26, 27) gehört die Hodenatrophie, die oft von Libido- und Potenzstörungen begleitet ist, zu den Kardinalsymptomen der Myotonia dystrophica. Nach seinen Beobachtungen bleiben die sekundären Geschlechtsmerkmale wie Bart- und Körperbehaarung und das äußere Genitale ohne Veränderungen. Eunuchoider Hochwuchs und Fettleibigkeit gehören nicht zum Krankheitsbild der Myotonia dystrophica.

Maas (67) fand 1937 ebenfalls nach ausgedehnten Untersuchungen über Myotonia dystrophica, daß die Gonaden in den meisten Fällen miterkranken. Thomasen (96) berichtet 1948 über das Auftreten von Hodenatrophien in 86 % der von ihm untersuchten Fälle.

Auf Grund dieser bei der Myotonia dystrophica so häufig gefundenen Hodenatrophie versuchten Waring, Ravin, Walker (105) 1940 eine Substitutionstherapie mit Testosteron-propionat bei 4 männlichen Patienten, deren Ergebnis fraglich blieb.

Oswald (80) meinte 1939 in einer zusammenfassenden Darstellung der bis dahin an den männlichen Keimdrüsen bei Myotonia dystrophica gefundenen Veränderungen, daß es sich bei dieser Hodenatrophie nicht um eine primäre Erscheinung handeln kann, weil die Zeichen des Eunuchoidismus wie Fettleibigkeit, Hochwuchs und Wegfallen der sekundären Geschlechtsmerkmale fehlen.

Zu den oben angeführten Beobachtungen über Veränderungen an den männlichen Keimdrüsen bei der Myotonia dystrophica kamen in den letzten 10 bis 20 Jahren Untersuchungen von Gonadotropinbestimmungen im Harn, von Ejakulaten, Hodenbiopsien und zellkernmorphologischen Geschlechtsbestimmungen.

Pathologische Anatomie und Histologie

Bei der Sektion des Patienten 8 ließen sich beiderseits sehr kleine, etwa haselnußgroße Hoden tasten.
Der mikroskopische Hodenbefund ist in den Abbildungen 9 und 10 bei verschiedenen Vergrößerungen wiedergegeben worden.

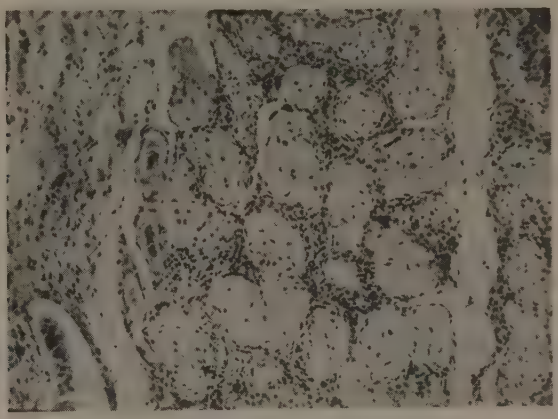

Abb. 9 . Schnitt durch einen Hoden des Patienten 8. Übersichtsbild.

Auf dem Übersichtsbild in Abb. 9 wird eine hochgradige Hodenatrophie deutlich. Das samenbildende Gewebe ist nicht mehr vorhanden. Die Tunica propria der Samenkanälchen ist durch hyaline Einlagerungen so hochgradig verdickt, daß die Lichtungen der Kanälchen verschwunden sind (Abb. 10). Die Leydig'schen Zwischenzellen der Hoden sind stellenweise hyperplastisch (Abb. 9 und 10).
Dieser beschriebene Hodenbefund des Patienten 8 ist ein Endstadium der bei Myotonia dystrophica gewöhnlich auftretenden Hodenveränderungen.

Alle Autoren in der Literatur über Myotonia dystrophica geben die Veränderungen an den Hoden übereinstimmend an. Nach Berthold (13) wird dabei in allen Fällen eine diskontinuierliche

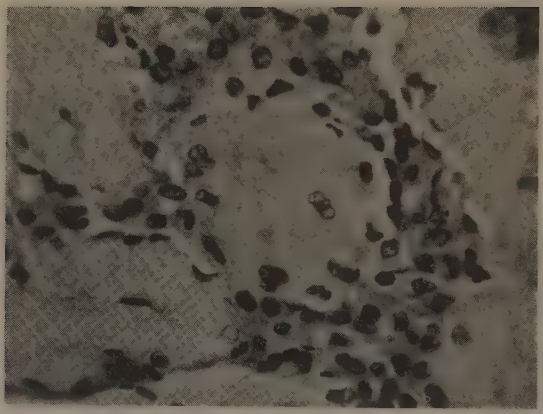

Abb. 10. Ausschnitt aus dem Übersichtsbild der Abb. 9 bei stärkerer Vergrößerung.

Parenchymatrophie angegeben. Zwischen hyalin völlig verödeten Tubuli contorti und solchen mit anscheinend normalem Keimepithel gibt es alle Übergänge. Diese Hodenveränderungen beginnen zunächst fleckförmig auf der Schnittfläche des Hodens, um sich allmählich wie bei dem Patienten 8 über den ganzen Hoden auszubreiten. Die Leydig'schen Zwischenzellen sind in den meisten Fällen erhalten, manchmal scheinen sie vermehrt zu sein.

Aufgrund dieses Verhaltens der Leydig'schen Zwischenzellen ist die Hodenatrophie bei der Myotonia dystrophica eine primäre. Bei einer sekundären, d.h. nach HVL-Unterfunktion entstandenen, bilden sich die Leydig-Zellen zurück.

Klinik

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen der Keimdrüsen bei 18 männlichen Patienten mit Myotonia dystrophica wurden in den folgenden Tabellen 14, 15 und 16 zusammengestellt.

Tabelle 14. Männliche Keimdrüsen bei Myotonia dystrophica. (n = normal, m = männlich).

| Fall | Alter in J. | Körpergröße in cm | Körperproportion | Haut und ihre Anhangsgebilde |
|---|---|---|---|---|
| 1.H.B. | 27 | 178 | n | Haut unauffällig. Stirnglatze. |
| 2.J.D. | 44 | 168 | n | Haut unauffällig. Stirnglatze. |
| 3.O.F. | 35 | 174 | n | Dünne,schlaffe,trockene Haut. Acrocyanose.Starker Achsel- u. Pubesschweiß. Dünne,zarte Körperbehaarung.Sekundäre Geschlechtsbehaarung n. |
| 4.P.F. | 28 | 173 | n | Cutis laxans. Acrocyanose. Verstärkter Achselschweiß.Ausfall des Kopfhaares. Sekundäre Geschlechtsbehaarung normal. |
| 5.K.H. | 48 | 169 | n | Haut unauffällig. Schweißneigung. Spärliche Körperbehaarung. |
| 6.K.K. | 33 | 168 | n | Blässe der Haut. Stirnglatze. Sekund.Geschlechtsbehaarung n. |
| 7.H.K. | 36 | 170 | n | Akne vulgaris. Stirnglatze. Seidenweiche Körperbehaarung. |
| 8.J.L. | 46 + | 157 | n | Zarte, atrophische Haut. |
| 9.A.N. | 43 | 176 | n | |
| 10.W.N. | 34 + | 184 | n | Haut unauffällig. Stirnglatze. Schambehaarung mit nach cranial femininer Begrenzung. Pat.rasiert sich nur alle 2 bis 3 Tage. |
| 11.W.P. | 48 | 173 | n | Abnorm schlaffe Haut, die breit abhebbar ist. Subcutanes Fettgewebe geschwunden. Acrocyanose. Kopfglatze. Sek.Geschl.-Behaar. n. |
| 12.H.P. | 45 | 180 | n | Geringes subkutanes Fettpolster. Stirnglatze. Pubesbehaarung n. |
| 13.J.R. | 39 | 178 | n | Starke Körperbehaarung.Stirnglatze |
| 14.W.S. | 42 | 174 | n | Acrocyanose. Stirnglatze. |
| 15.K.S. | 48 | 168 | n | Schlaffe, feuchte Haut. Stirnglatze. Sek.Geschl.-Behaar. n. |

Tabelle 14. Fortsetzung.

| Fall | Alter in J. | Körpergröße in cm | Körperproportion | Haut und ihre Anhangsgebilde |
|---|---|---|---|---|
| 16.H.S. | 31 | 169 | n | Haut unauffällig. |
| 17.K.T. | 46 | 172 | n | Kopfglatze. Spärliche sekundäre Geschlechtsbehaarung. |
| 18.K.W. | 37 | 167 | n | Lockere, dünne Haut. Acrodyanose. Normale sekundäre Geschlechtsbehaarung. |

Bei krankhaften Veränderungen der Keimdrüsen macht sich im äußeren Erscheinungsbild der Patienten nur ein Androgenausfall, bedingt durch die gestörte Funktion der Leydig-Zellen, bemerkbar. Eine gestörte oder ganz aufgehobene Spermatogenese allein beeinflußt die äußere Gestalt des Patienten nicht.

Bei den 18 männlichen Patienten mit Myotonia dystrophica entsprechen die Körpergrößen und Körperproportionen der Norm (Tab. 14).

Das Körpergewicht wurde bei den meisten Patienten normal gefunden. Die Patienten 7 und 11 waren etwas adipös. Über eine Gewichtsabnahme klagten die Patienten 3, 4, 5, 6, 8, 11, 14, 18.(Tab. 22).

Von den sekundären Geschlechtsmerkmalen waren die Pubes- und Axillarbehaarung und der Bartwuchs bei 8 Patienten normal. Die Schambehaarung des Patienten 10 war vom femininen Typ. Dieser Patient brauchte sich nur alle 2 bis 3 Tage zu rasieren. (Tab. 14).

Die äußeren Genitalien sind bei allen Patienten altersentsprechend entwickelt (Tab. 15). Die Prostata erscheint in den Fällen 15 und 18 deutlich verkleinert; bei allen anderen Patienten ist eine normal große Prostata zu tasten.(Tab. 15).

Die Libido und Potenz lassen mit zunehmenden Alter bei den meisten Patienten nach (Tab. 15). Ein Teil der Patienten blieb unverheiratet, ein anderer heiratete und bekam gesunde Kinder.

Tabelle 15. Männliche Keimdrüsen bei Myotonia dystrophica. (n = normal, m = männlich).

| Fall | Penis Größe | Prostata | Libido | Potenz | Heirat Kinder | Chromosomales Geschl. | 17-Ketosteroide mg/24h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.H.B. | n | n | n | n | | | 22,4 |
| 2.J.D. | n | n | n | n | | | |
| 3.O.F. | n | n | n | schwach | Ø | m | 15,6 |
| 4.P.F. | n | n | | schwach | Ø | | 14,33 |
| 5.K.H. | n | n | fehlen seit 1954. | | verheir. 1 Mädch. | | |
| 6.K.K. | etwas klein | etwas klein | gering | gering | geschied keine K. | m | 9,67 |
| 7.H.K. | n | n | fehlen seit 1952 | | 3 mal verheir. 2 Mädch. | | 12,86 |
| 8.J.L. | | | fehlt | fehlt | | | 10,60 |
| 9.A.N. | | | | | verheir. 3 Kinder | | |
| 10.W.N. | n | n | schwach | | geschied 1 Mädch. | | 12,12 |
| 11.W.P. | n | n | gering | Ø seit 1951 | verheir. 1 Junge. 2 Aborte | | 11,12 |
| 12.H.P. | n | n | gering | gering | verheir. 3 Kinder | | 15,82 |
| 13.J.R. | n | n | | | | | |
| 14.W.S. | n | n | | Nachlassen | verheir. keine K. | | |
| 15.K.S. | n | flach, pfenniggr | Nachlassen | Nachlassem | verheir. 1 Mädch. | | 18,3 |
| 16.H.S. | n | n | n | n | verheir. Schwang. | | 17,70 |
| 17.K.T. | n | n | gering | n | Ø | m | 11,78 |
| 18.K.W. | etwas klein | bohnengroß | gering | n | Ø | | 3,16 |

Tabelle 16. Männliche Keimdrüsen bei Myotonia dystrophica. (n = normal).

| Fall | Hoden | Ejakulat | Hodenbiopsie | Gonadotropin MUE/24h |
|---|---|---|---|---|
| 1.H.B. | n | | | 26,4 |
| 2.J.D. | n | | | |
| 3.O.F. | kirschgroß | Oligospermie:36-24 Mill.S./ccm. | Normale Hodenkanälchen neben schon fast obliterierten; Proliferation der Leydig-Zellen. | 6,6 |
| 4.P.F. | taubeneigroß,weich | Azoospermie. | Atrophische Tubuli contorti neben normal großen Samenkanälchen. Die Tunica propria der Samenkanälchen ist stellenweise verdickt. Mäßige Proliferation d.Leydig-Zellen | 13,2 |
| 5.K.H. | haselnußgroß,weich | | | |
| 6.K.K. | kastaniengroß. | 117,2 Mill Sp./ccm | | 6,6 |
| 7.H.K. | walnußgroß,weich | Azoospermie. | Nahezu alle Samenkanälchen sind atrophisch und z.T. völlig obliteriert. Leydigzellen vermehrt. | 6,6 |
| 8.J.L. | re:Leistenhoden. li:Atrophie | | | 6,6 |
| 9.A.N. | n | | | |
| 10.W.N. | kastaniengroß | | | 6,6 |
| 11.W.P. | re:haseln. groß li:walnußgroß | Azoospermie. | Hochgradig atrophische und z.T.völlig obliterierte neben normal erscheinenden Samenkanälchen. Proliferation der Leydig-Zellen, die z.T. zerfallen sind. | 26,4 |
| 12.H.P. | etwas klein | n | | 6,6 |
| 13.J.R. | n | | | |

Tabelle 16. Männliche Keimdrüsen bei Myotonia dystrophica.

| Fall | Hoden | Ejakulat | Hodenbiopsie | Gonadotropin MUE/24h |
|---|---|---|---|---|
| 14.W.S. | Atrophie | | | |
| 15.K.S. | Atrophie bes.links | | | 26,4 |
| 16.H.S. | n | Oligospermie | | < 6,6 |
| 17.K.T. | Atrophie | | | 52,8 |
| 18.K.W. | li:Taubeneigroß. re:haseln. groß.Weich | Azoospermie | Schwerste Atrophie sämtlicher Tubuli contorti; sie sind z.T. obliteriert. Herdförmige Wucherungen der Leydig-Zellen. | 26,4 |

Es lassen sich also im Krankheitsbild der Myotonia dystrophica keine Symptome des Früh- oder Späteunuchoidismus feststellen.

Die Hoden werden in 10 Fällen klein, etwa taubeneigroß, und von weicher Konsistenz gefunden (Tab. 16). In 8 Fällen läßt sich palpatorisch keine Hodenatrophie feststellen. Die Hodenatrophie gehört neben den Muskeldegenerationen zu den konstantesten Symptomen der Myotonia dystrophica. Thomasen (96) fand Hodenatrophien in 86 % der von ihm untersuchten männlichen Patienten. Clarke,Shapiro, Monroe (22) fanden bei 7 Patienten 7 mal eine Hodenatrophie, Walton, Nattrass (103) bei 8 Patienten 6 mal.

Das durch Masturbation und Prostatamassage gewonnene Ejakulat wurde bei 8 Patienten untersucht (Tab. 16). Die Normalwerte für die Spermienzahl im Ejakulat werden in den Scientific Tables von Geigy mit 28 bis 225 Millionen im ccm angegeben; andere Autoren meinen, daß die untere Grenze der Norm für einen befruchtungsfähigen Samen bei 60 Millionen Spermien pro ccm erreicht ist.
Die Ejakulate der Patienten 6 und 12 waren normal. 3 (36 bis 24 Millionen Spermien/ccm) und 16 hatten eine Oligospermie. Die Untersuchungen der Ejakulate der Patienten 4, 7, 11, 18

ergaben Azoospermien (Tab. 16). Koch, Taubert, Wachtel (59) und Bondin, Barbizet, Leprat (15) untersuchten die Ejakulate in je einem Fall von Myotonia dystrophica und fanden ebenfalls Azoospermien.

Auf Grund der pathologisch veränderten Ejakulate wurden den Hoden der Patienten 3, 4, 7, 11, 18 Probeexcisionen entnommen. Bei allen 5 Patienten ergaben sie eine Atrophie eines großen Teils der auf dem histologischen Schnitt sichtbaren Samenkanälchen. Die Leydig'schen Zwischenzellen schienen in allen Fällen vermehrt zu sein. Die in der Literatur veröffentlichten Hodenbiopsien bei dystrophischen Myotonikern entsprechen diesen Befunden. Koch, Taubert, Wachtel (59) untersuchten die Hodenbiopsie bei 1 Patienten (Sklerose der Tubuli contorti), Bondin, Barbizet, Leprat (15) bei 1 Patienten (sklerosierte neben ganz normalen Samenkanälchen), Jacobson, Schultz, Anderson (51) bei 2 Patienten (Atrophie der Samenkanälchen neben normal erscheinenden Leydig-Zellen), Holland, Hill (47) bei 1 Patienten (vollständiges Fehlen der Spermien, ihrer Vorstufen und er Sertolizellen; die Basalmembranen der Samenkanälchen und die Leydig-Zellen sind erhalten, die letzteren scheinen vermehrt zu sein, wahrscheinlich nur relativ nicht absolut), Clarke, Shapiro, Monroe (22) bei 2 Patienten (Tubuli contorti atrophisch, Zwischenzellen vermehrt).

Wegen der typischen Hodenveränderungen bei Myotonia dystrophica wurde dieses Krankheitsbild eine Zeit lang mit dem Klinefelter-Syndrom in Beziehung gesetzt(Wyss 108). Dieses Syndrom ist besonders charakterisiert durch eine Gynäkomastie, eine Hodenatrophie und eine erhöhte Gonadotropinausscheidung im Urin. Angaben über Gynäkomastie bei Myotonia dystrophica finden sich in der Literatur äußerst selten. So beschreibt Heni (45) einen Patienten, der gleichzeitig an Myotonia dystrophica und an einem Klinefelter-Syndrom litt. Nadler, Steiger, Troncelleti, Durant (75) berichten über einen 50 jährigen Mann mit Gynäkomastie, die auch autoptisch zu verifizieren war. Ziegler, Rogoff (109) beschreiben einen 31 jährigen Patienten mit Myotonia dystrophica mit einer Gynäkomastie. Jacobson, Schultz, Anderson (51) fanden bei einer an einem männlichen Patienten durchgeführten Mammabiopsie keine Drüsenstruktur.

Roos (86) untersuchte die histologischen Hodenveränderungen bei Myotonia dystrophica und Klinefelter-Syndrom mit dem Ergebnis, daß die rein histologischen Kriterien der Hodenveränderungen nicht genügen, um beide Krankheitsbilder gegeneinander abzugrenzen.

Die hohe Gonadotropinausscheidung im Urin fehlt bei 12 der hiesigen männlichen Patienten (Tab. 16, Abb. 12) und der Mehrzahl der in der Literatur angegebenen Fälle (Tab. 13).

Endgültig konnte man das Klinefelter-Syndrom von der Myotonia dystrophica trennen, als es möglich war, das chromosomale Geschlecht aus den segmentkernigen Leukocyten und den Zellen der Mundschleimhaut zu bestimmen. Dabei zeigte sich, daß die Klinefelter-Patienten chromosomal weiblichen Geschlechtes sind; während die gleichen Untersuchungen bei Myotonia dystrophica in allen Fällen eine chromosomal männliches Geschlecht ergab (Bunge, Bradbury 17 bei 2 Männern, Kuhn, Hienz 62 bei 6 Männern, Marshall, Thomas 71 bei 19 Männern und Frauen mit M.d., Siebenmann 90 und Roos 86 bei je einem männlichen Patienten). Zellkernmorphologische Geschlechtsbestimmungen wurden bei den 3 Patienten 3, 16, 17 durchgeführt. In allen drei Fällen ergab die Untersuchung ein chromosomal männliches Geschlecht.

Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Harn (Tab. 15), die zu einem Drittel Abbauprodukte der in den Hoden produzierten Androgene sind, war im Falle 18 erniedrigt, in allen anderen Fällen war sie normal oder etwas erhöht. Diese Ausscheidung entspricht derjenigen, die man auch bei anderen tubulären Insuffizienzen des Hodens findet.

Zur Unterscheidung einer primären von einer sekundären Testesinsuffizienz kann außer der histologischen Untersuchung des Hodens (siehe oben) die Bestimmung der Gonadotropine im Harn wertvoll sein. Beim primären Hypogonadismus ist diese Ausscheidung in vielen Fällen erhöht, beim sekundären (= hypophysären) erniedrigt.
Wie bereits oben erwähnt, rechnet man die Hodenatrophie bei Myotonia dystrophica zu den primären Testesinsuffizienzen, weil im histologischen Bild die Leydig-Zellen des Hodens erhalten oder sogar vermehrt sind. Bei einer primären Testesinsuf-

fizienz erwartet man eine erhöhte Gonadotropinausscheidung im Urin. Sie wurde bei 13 männlchen Patienten mit Myotonia dystrophica bestimmt. In 7 Fällen war sie erniedrigt (6,6 MUE/24h). Bei 17 war sie erhöht und in den anderen Fällen normal (Tab. 16). In Tab. 13 wurden die Literatur-angaben über die Gonadotropinausscheidung bei Myotonia dystrophica zusammengestellt. Wie schon im Kapitel Hypophyse beschrieben, liegen die meisten Werte im Bereiche der Norm; in einem kleineren Teil wurden erhöhte Werte und bei 5 Patienten erniedrigte Werte gefunden.

## Die männlichen Keimdrüsen bei Myotonia congenita

Tabelle 17. Männliche Keimdrüsen bei Myotonia congenita. (n = normal).

| Fall | Alter in J. | Körper-größe in cm | Hoden | Ejakulat | Hoden-biopsie | Gonado-tropin MUE/24h | 17-Keto-steroide mg/24h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25.W.A. | 18 | 183 | n | | | 26,4 | 22,5 |
| 26.H.A. | 20 | 175 | n | | | | |
| 27.E.F. | 44 | | | | | | |
| 28.J.F. | 37 | 168 | n | | | | 11,12 |
| 29.H.G. | 28 | 162 | n | | | 6,6 | 15,8 |
| 30.H.G. | 22 | 171 | n | | | | |
| 31.W.H. | 15 | 175 | | | | | 4,64 |
| 32.P.K. | 30 | 168 | n | 102 Mill. Sp./ccm(n) | n | 13,2 | 4,55 |
| 33.H.K. | 33 | 164 | n | | | | |
| 34.H.M. | 45 | 165 | n | n | | | 20,88 |
| 35.B.R. | 9 | | | | | | |
| 36.U.S. | 14 | 145 | | | | | |
| 37.J.T. | 28 | 167 | n | Oligosper. 26 Mill. Sp./ccm | | | |
| 38.E.V. | 38 | 164 | n | | | | 10,91 |

Außer der Oligospermie des Patienten 37 und der erniedrigten 17-Ketosteroid-Ausscheidung des Patienten 32 fielen die Untersuchungen der männlichen Gonaden bei Myotonia congenita normal aus (Tab. 17).

Zusammenfassung

Untersuchungen der klinischen Aspekte, von Ejakulaten und Hodenbiopsien bei Patienten mit Myotonia dystrophica ergeben, daß es sich bei der Hodenatrophie um eine primäre tubuläre Insuffizienz handelt.

## Die weiblichen Keimdrüsen bei Myotonia dystrophica

Steinert (112) beschrieb 1910 eine 34 jährige Patientin mit verlängerten Menstruationsintervallen. Seither wurde in der Literatur über Myotonia dystrophica immer wieder über Menses-unregelmäßigkeiten und gehäuft auftretende Aborte berichtet.

### Pathologische Histologie

Bei der Myotonia dystrophica sind die Ovarien im Gegensatz zu den männlichen Keimdrüsen nicht typisch verändert (Berthold 13). Wrage und Mertens (107) fanden bei der Sektion der 48 jährigen Patientin 22 kleine, derbe Ovarien ohne reifende Follikel, die von zahlreichen Corpora fibrosa durchsetzt waren. Bei der Patientin 23 wurde während einer Laparotomie das linke Ovar probeexcidiert. Histologisch zeigte sich außer einer kleinen Follikelcyste und einem reifen Follikel nichts Besonderes.

### Klinik

Eine klinische Übersicht der Funktion der weiblichen Keimdrüsen bei der Myotonia dystrophica geben die folgenden Tabellen.

Tabelle 18. Weibliche Keimdrüsen bei Myotonia dystrophica. (J = Jahre).

| Fall | Alter in J. | Menarche | Menstruation | Menopause |
|---|---|---|---|---|
| 19.L.B. | 32 | 12 1/2J | Immer regelmäßig alle 28/3-4 Tage. Keine Beschwerden dabei. | |
| 20.L.E. | 50 | 13 J | Menses verliefen immer regelmäßig alle 4 Wochen und ohne Beschwerden. Seit 2 J unregelmäßige, gestörte Menses. | Beginnendes Klimakterium. |
| 21.J.F. | 59 | 15 J | Bis zur Menopause immer regelmäßig alle 28/4 Tage. | 45 J nach Exstirpatio uteri |
| 22.A.H. | 48 + | 16 J | Bis zum 46 J Menses regelmäßig alle 28/8-10 Tage. | 48 J |

Tabelle 18. Fortsetzung.

| Fall | Alter in J. | Menarche | Menstruation | Menopause |
|---|---|---|---|---|
| 23.H.M. | 37 | 12 J | Anfangs alle 28 Tage.Mit 15 J Unregelmäßigkeiten (zu große Zwischenräume) und starke Schmerzen. Durch "Spritzen"wurden die Menses wieder regelmäßig. Seit dem 25. J nur alle 5-7 Wochen mit einer Dauer von 4-8 Tag. | Menopause mit 35 J. |
| 24.E.Z. | 50 | 16 J | Menses immer schwach und unregelmäßig. Meist alle 28/3-4 Tage. | 49 J |

Die Menarche fällt in unseren geographischen Breiten in die Zeit zwischen 11 und 16 Jahre. Bei den Patientinnen 21, 22, 24 beginnt sie etwas spät. (Tab. 18).

Über unregelmäßige und zu schwache Menstruationen klagten die Patientinnen 23 und 24. Thomasen (96) fand Menstruationsstörungen in 64 % der von ihm untersuchten weiblichen Patienten mit Myotonia dystrophica.

Die Menopause beginnt nach Labhart ("Klinik der Inneren Sekretion") zwischen dem 45. und 55., im Mittel 48. Lebensjahr. Zur rechten Zeit trat die Menopause bei den Patienten 20, 21, 22, 24 ein. Die Patientin 23 kam 10 Jahre zu früh in die Menopause. (Tab. 18).

Alle 6 Patientinnen sind oder waren verheiratet (Tab. 19). Auf eine geringe Libido wird ausdrücklich in den Fällen 23 und 24 hingewiesen.

Die Patientinnen 22, 23 machten je 2, die Patientin 24 einen Abort durch. Über eine Häufung von Aborten und hoher kindlicher Sterblichkeit bei der Geburt berichten Maas und Paterson (68). Coers (23) beschreibt eine 45 jährige Patientin, die 4 Fehlgeburten durchmachte. Bei einer Patientin von Holland, Hill (47) endeten 5 Schwangerschaften als Spontanaborte.

Tabelle 19. Weibliche Keimdrüsen bei Myotonia dystrophica.

| Fall | Libido | Heirat | Kinder | Abort | Haut und ihre Anhangsgebilde |
|---|---|---|---|---|---|
| 19.L.B. | normal | verheiratet | ∅ | 1 Extrauteringravidität | Haupthaar hat sich gelichtet. |
| 20.L.E. | | Witwe | 1 Kind starb nach der Geburt. | | Atrophie der Haut. Dünnes Kopfhaar. Rumpf u.Gliedmaßen haarlos. Zahlreiche tiefbraune Muttermale am Körper. |
| 21.I.F. | | verheiratet | 1 Sohn mit M.d. (Pat.4) | | Acrocyanose, Cutis marmorata. |
| 22.A.H. | | verheiratet | 2 normale Entbindungen | 2 | Acrocyanose. Kopfhaar gelichtet.Axilla- und Pubesbehaar. gering. |
| 23.H.M. | Nachlassen | verheiratet | 1 gesundes Mädchen 9 J | 1 Mädchen im 8.Monat, 1 Jungen im 5.Monat. | Blasse, schlaffe Haut.Genitalbehaar. o.B. Geringer Schnurrbart in den letzten Jahren.Acrocyanose. Hyperpigmentierung unter den Mammae und in d.Lendengegend. |
| 24.E.Z. | schwach | verheiratet | | Mit 40 J 1 Abort im 6. Monat. | Acrocyanose. Spärliche Achsel- und Genitalbehaarung. |

Die Patientin 20 brachte ein Kind zur Welt, das gleich nach der Geburt starb. Die Patientin 22 hatte 2 normale Entbindungen. Die Patientin 23 hat eine gesunde 9 jährige Tochter und die Patientin 21 einen 28 jährigen Sohn, der ebenfalls an Myotonia dystrophica leidet (Patient 4).

Verschlechterungen der Muskelsymptome während der Schwangerschaft bei Myotonia dystrophica sind in einigen Fällen beschrieben worden. Die Patientin 19 bemerkte erstmalig während einer Extrauterin-Gravidität eine Schwäche im linken Fuß, die

sich allmählich verschlimmerte bis zum Auftreten aller Zeichen der Myotonia dystrophica. Die Patientin 24 berichtet über eine während einer Schwangerschaft auftretenden Gehverschlechterung, die sich nach der Fruchtausstoßung im 6. Monat der Schwangerschaft besserte. Maas und Paterson (69) führen eine 31 jährige Patientin an, die während einer Schwangerschaft über verstärkte Steifigkeit und Schwäche in den oberen und unteren Extremitäten klagte; diese Symptome besserten sich nach der Geburt. Eine andere von diesen Autoren beschriebene 30 jährige Patientin klagte während 5 Schwangerschaften über ein vermehrtes Schwächegefühl in den unteren Extremitäten, das nach jeder Geburt vollständig verschwand. Davis (28) berichtet von der 3. Schwangerschaft einer 36 jährigen Frau, während der sich die Muskelschwäche verschlechterte und sich nach der Entbindung wieder besserte. Dabei veränderte sich das myotone Symptom während der Schwangerschaft nicht. Chinin wurde während der gesamten Schwangerschaft anscheinend ohne Wirkung auf den graviden Uterus und den Foeten gegeben. Das Wochenbett, die Uterusinvolution und das Stillen verliefen normal.

Tabelle 20. Weibliche Keimdrüsen bei Myotonia dystrophica. (J = Jahre).

| Fall | Basaltemperatur. | Vaginal Smear | Inneres Genitale | Mammae | Gonadotropin MUE/24h |
|---|---|---|---|---|---|
| 20.L.E. | | | Uterus retrovertiert, derb. Portio u. Vagina glatt. Descensus vaginalis. | Wenig ausgebildet. Drüsenkörper kaum tastbar. | 26,4 |
| 22.A.H. | | | | Atrophie. | |
| 23.H.M. | 32J. Follikelpersistenz. | 32J. Follikelpersistenz. | Uterus normal groß, anteflekt. Adnexe frei. | | 13,2 |
| 24.E.Z. | | 2 smears: 1) Mischtyp einer Follikelpersistenz = entsprech. 2) Großkernige Atropie | Rückbildung des inneren Genitales. | Klein und schlaff. | 52,8 |

Das innere Genitale wurde bei 3 Patientinnen untersucht (Tab. 20). Die Patientin 20 leidet an einer klimakterischen Blutungsanomalie; der Uterus ist retrovertiert, derb; es findet sich ein Descensus der vorderen und hinteren Vaginalwand. Die Patientin 23 litt mit 34 Jahren 1 Jahr vor Eintreten der Menopause an Unregelmäßigkeiten der Menses (die Zwischenräume betrugen 5 bis 7 Wochen). Eine zu dieser Zeit durchgeführte Zyklusuntersuchung mittels Vaginal Smear und Basaltemperatur ergaben Veränderungen im Sinne einer Follikelpersistenz. Die innere Untersuchung ergab einen normal großen, anteflektierten Uterus. Die Patientin 24 ist seit ihrem 49. Lebensjahr in der Menopause. Der Befund des inneren Genitale zeitigt einen kleinen, derben, anteflektierten, beweglichen Uterus, sowie eine Recto- und Cystocele, kleine Erosionen an den Muttermundslippen und eine senile Kolpitis. Zwei im viertägigen Abstand untersuchte Vaginal-Smears erbrachten zuerst einen Mischtyp, der etwa einer Follikelpersistenz entsprach und dann eine grobkernige Atrophie (Tab. 20).

Die Mammae waren in den Fällen 20, 22, 24 sehr klein und schlaff. Die sekundäre Geschlechtsbehaarung war in den gleichen Fällen kaum mehr vorhanden (Tab. 19).

Die Gonadotropine im Urin wurden bei den Patientinnen 20, 23, 24 bestimmt. Sie waren im Falle 23 erniedrigt (13,2 MUE/24h, Tab. 20), weil die Ausscheidung der Gonadotropine in der Menopause ansteigt.

## Die weiblichen Keimdrüsen bei Myotonia congenita.

Tabelle 21. Weibliche Keimdrüsen bei Myotonia congenita.

| Fall | Alter in J. | Menarche | Menses | Haut und ihre Anhangsgebilde |
|---|---|---|---|---|
| 39.U.H. | 18 | 12 | Alle 28/6-7 Tage, regelmäßig, keine Beschwerde. | unauffällig |
| 40.E.M. | 18 | 13 | Alle 28/4 Tage, regelmäßig, keine Beschwerde | unauffällig |

Bei zwei 18 jährigen Mädchen trat die Menarche rechtzeitig ein. Die Menses verlaufen unauffällig (Tab. 21). In der Literatur über Myotonia congenita sind bisher keine funktionellen Veränderungen der weiblichen Gonaden beschrieben worden.

Zusammenfassung

Bei der Myotonia dystrophica deuten die gehäuft auftretenden Symptome einer verspäteten Menarche, der Menstruationsunregelmäßigkeiten und der Aborte auf eine Ovarialinsuffizienz hin. Die Muskelsymptome der Myotonia dystrophica können sich während einer Schwangerschaft vorübergehend verschlimmern.

## Die Nebennierenrinde bei Myotonia dystrophica

Die Funktionsdiagnostik der Nebennierenrinde wurde in den letzten 5 bis 10 Jahren soweit ausgebaut, daß man z.B. eine noch latente Nebennierenrindeninsuffizienz, die erst bei körperlichen Belastungen deutlich wird, diagnostizieren kann.

Bei der Myotonia dystrophica vermutete man immer wieder anhand von Symptomen wie Muskelschwäche, leichter Erschöpfbarkeit und niedrigen Blutdruck eine Unterfunktion der Nebennierenrinde. Maas, Zondek (70) beschreiben an einem Fall von Myotonia dystrophica einen erniedrigten Blutdruck- und Blutzuckerwert und schließen daraus auf eine Nebennierenrindenunterfunktion. Haller (zit. nach Thomasen 96) glaubte bei einer Patientin mit Myotonia dystrophica mit den Symptomen der Muskelschwäche, eines niedrigen Blutdrucks und verminderten Grundumsatzes eine Ähnlichkeit dieses Krankheitsbildes mit der Addison'schen Erkrankung annehmen zu können. Krisch und Amyot (beide zit. nach Thomasen 96) fanden bei je einem Patienten mit Myotonia dystrophica eine übermäßige Pigmentierung an unbedeckten Hautstellen. Letzterer brachte dieses Symptom in eine Beziehung zur Nebennierenrinde (NNR).

### Pathologische Anatomie und Histologie

Bei der Sektion des verstorbenen Patienten 8 sind die Nebennieren beiderseits klein und weich. Auf Organschnitten erscheint die Rinde dünn und nicht deutlich geschichtet.

Mikroskopisch ist die Nebennierenrinde atrophisch. Die Glomerulosa ist gegenüber den anderen Schichten verbreitert (Abb. 11 und 12). Der Lipoidgehalt ist gering. Die inneren Rindenschichten sind hyperämisch.

Berthold (13) fand in der Literatur über Myotonia dystrophica von 33 pathologisch-anatomisch und -histologisch untersuchten Fällen 24 sicher und 5 wahrscheinlich veränderte Nebennierenrinden. Bei 4 Sektionen erschienen die Nebennierenrinden normal. Makroskopisch sind die veränderten Nebennierenrinden atrophisch.

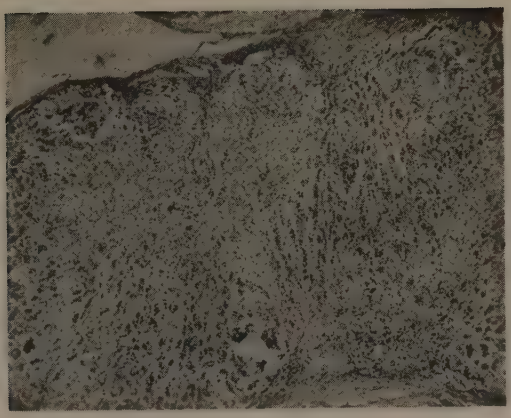

Abb. 11. Schnitt durch die Nebennierenrinde des Patienten 8. Übersichtsbild.

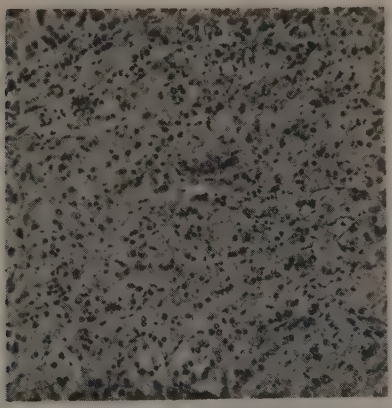

Abb. 12. Ausschnitt aus dem Übersichtsbild der Abb. 11 bei stärkerer Vergrößerung

Mikroskopisch ist in den meisten der untersuchten Nebennierenrinden normales oder hypertrophisches Rindengewebe fleckförmig oder knotig angeordnet (Wrage, Mertens 107, Esen, Raskin 30, Benda, Bixby 10, Roos 86). Daneben liegt dystrophisch und regressiv verändertes Gewebe. Es handelt sich dabei um einfache und granuläre Atrophien und um cytotoxische Schrumpfnebennieren (Berthold).
Die gleichmäßige Atrophie der Nebennierenrinde, wie man sie bei dem Patienten 8 und bei einem Kranken von Caughey (21) findet, scheint weniger typisch zu sein.

Nach den Untersuchungen Bertholds (13) sind die pathologisch-histologischen Veränderungen an der Nebennierenrinde bei Myotonia dystrophica annähernd ebenso häufig wie die Hodenatrophien.

Seltener kann auch das Nebennierenmark krankhafte Veränderungen zeigen. So beschreiben Benda und Bixby (10) in einem Falle hyperämisches und fibrotisches Markgewebe.

Klinik

In den folgenden Abschnitten werden zunächst die groben klinischen, auf eine Nebennierenrindenunterfunktion hinweisenden Symptome, daran anschließend eine Funktionsprüfung der Nebennierenrinde mittels der Bestimmung der Wasserausscheidung der Nieren im Volhard-Versuch, des Robinson-Power-Kepler-Tests, des Thorn-Tests, der Insulinbelastung, der Nüchternblutzuckerwerte, der Bestimmung der Serumspiegel für Natrium und Kalium, der Ausscheidung der 17-Ketosteroide und Glukocorticoide im Harn besprochen.

Über eine Adynamie klagten die meisten der hier untersuchten Patienten mit Myotonia dystrophica (Tab. 22).

Elf Patienten (Tab. 22) hatten vor ihrer Aufnahme in die Klinik eine allmähliche Gewichtsabnahme bemerkt. Z.T. war das Körpergewicht dieser Patienten (3, 6, 8, 18, 19, 22, 24) erheblich erniedrigt.

Auffällige Pigmentierungen der Haut fanden sich bei den

Tabelle 22. Nebennierenrinde bei Myotonia dystrophica. (J = Jahre, n = normal, + = vorhanden, Ø = nicht vorhanden, m = männlich, w = weiblich).

| Fall | Geschlecht | Alter in J. | Adynamie | Gewicht in kg | Blut-druck mm Hg | Puls pro Min. | Herz-Röntgen. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.H.B. | m | 27 | Ø | 78;konst. | 120/85 | 80 | n |
| 2.J.D. | m | 44 | Ø | 67,5;konst | 130/90 | 72 | |
| 3.O.F. | m | 35 | + | 50,9;Abnahme. | 100/55 | 70 | n |
| 4.P.F. | m | 28 | + | 65;Abnahme | 110/65 | 70 | n |
| 5.K.H. | m | 48 | + | 60;Abnahme | 120/80 | 64 | n |
| 6.K.K. | m | 33 | + | 49;Abnahme | 115/80 | 64 | n |
| 7.H.K. | m | 36 | + | 78;konst. Adipositas | 110/75 | 88 | n |
| 8.J.L. | m | 46 | + | 52;Abnahme | 90/60 | 72 | |
| 9.A.N. | m | 43 | | 63;konst. | 115/95 | 72 | |
| 10.W.N. | m | 34 | + | 74;konst. | 90/65 | 72 | n |
| 11.W.P. | m | 48 | + | 63,5;Abnahme.Adipositas am Bauch. | 125/80 | 72 | n |
| 12.H.P. | m | 45 | Ø | 65,5 | 120/80 | 72 | n |
| 13.J.R. | m | 39 | | 68 | 105/50 | 72 | |
| 14.W.S. | m | 42 | + | 58;Abnahme | 130/80 | 72 | |
| 15.K.S. | m | 48 | + | 76,5;konst | 120/85 | 72 | n |
| 16.H.S. | m | 31 | Ø | 62,5;konst | 90/65 | 72 | n |
| 17.K.T. | m | 46 | + | 67,5;konst | 115/90 | 60 | n |
| 18.K.W. | m | 37 | + | 53;Abnahme | 105/75 | 80 | n |
| 19.L.R. | w | 32 | + | 47;Abnahme | 90/65 | 50 | n |

Tabelle 22. Fortsetzung.

| Fall | Geschlecht | Alter in J. | Adynamie | Gewicht in kg | Blutdruck mm Hg | Puls pro Min. | Herz-Röntgen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20.L.E. | w | 50 | + | 64,8; Adipositas | 115/75 | 72 | n |
| 21.J.F. | w | 59 | Ø | 60,5 | 140/95 | 72 | n |
| 22.A.H. | w | 48 | | 48;Abnahme | 90/55 | 60 | |
| 23.H.M. | w | 37 | + | 75; Adipositas | 110/80 | 72 | n |
| 24.E.Z. | w | 50 | + | 53;Abnahme Adipositas d.Nates u. Oberschenkel. | 115/75 | 72 | n |

Patienten 20 (zahlreiche tiefbraune Muttermale am Körper) und 23 (Hyperpigmentierungen unter den Mammae und in der Lendengegend)(Tab. 19).

Die Axilla- und Pubesbehaarung war bei den Patienten 10, 17 (Tab. 14), 22, 24 (Tab. 19) nur spärlich ausgebildet.

Die Blutdruckwerte und Pulsfrequenzen wurden bei 18 männlichen und 6 weiblichen Patienten mit Myotonia dystrophica bestimmt (Tab. 22). Eindeutig erniedrigte Blutdruckwerte hatten die Patienten 3, 8, 10, 13, 16, 18, 19, 22. An der unteren Grenze der Norm lagen die systolischen Blutdruckwerte der Patienten 4, 7, 20. Die diastolischen Blutdruckwerte waren bei diesen Patienten entsprechend den systolischen erniedrigt. Bradycardien wurden in drei Fällen (17, 19, 22) gefunden; die Pulswerte in der Minute waren bei den übrigen Patienten normal. In der Literatur werden die gleichen Werte für Blutdruck und Herzfrequenz bei Myotonia dystrophica angegeben (Garai 36, Holland, Hill 47, Waring, Ravin, Walker 105).

Bei der Nebennierenrindeninsuffizienz findet man röntgenologisch häufig ein sehr kleines Herz. Auf Thoraxübersichtsbildern war das Herz bei den hiesigen Patienten mit Myotonia dystrophica in keinem Falle auffällig klein. (Tab. 22).

Die Wasserausscheidung der Nieren

Blutdruck, Plasmamenge, Nierendurchblutung und wahrscheinlich das Cortisol der Nebennierenrinde beeinflussen die Glomerulumfiltration in den Nieren. Bei verminderter Glukocorticoidproduktion in der Nebennierenrinde verliert der Organismus die Fähigkeit, einen Wasserstoß schnell mit vermehrter Diurese zu beantworten.

Im Verdünnungsversuch nach Volhard sollen gesunde Nieren in einem gesunden Organismus in den ersten Stunden nach dem Wasserstoß einen stark verdünnten Urin ausscheiden mit einem spezifischen Gewicht von 1001 bis 1002. Die gegebene Trinkmenge soll nach 4 Stunden ausgeschieden sein.

Beim Vorliegen einer Nebennierenrindenisuffizienz wird die Flüssigkeitsmenge im Volhard-Versuch nur langsam wieder abgegeben; der Urin wird weniger verdünnt.

Der Volhard'sche Verdünnungsversuch wurde an 11 Patienten mit Myotonia dystrophica ausgeführt (Tab. 23). Drei Patienten (3, 6, 19) hatten vier Stunden nach Beginn des Versuchs mehr als die gegebene Trinkmenge wieder ausgeschieden; das spezifische Gewicht des Urins erreichte bei diesen Patienten einen Wert von 1001. Acht Patienten (4, 10, 11, 15, 17, 18, 20, 24) konnten die gegebene Flüssigkeit in den ersten vier Stunden nicht abgeben. Das spezifische Gewicht des Urins sank bei sieben von diesen acht Patienten auf sehr niedrige Werte ab; im Falle 17 konnte nur ein Wert von 1010 erreicht werden.
Über verzögerte Wasserausscheidungen im Volhard-Versuch bei Patienten mit Myotonia dystrophica schreiben ebenfalls Caughey und Brown (19) und Becker (7).

Im Robinson-Power-Kepler-Test (RPK-Test) mißt man zunächst die Nachturinmenge. Dann sammelt man nach einem am Morgen gegebenen Wasserstoß die stündlichen

Urinmengen während 4 Stunden. Ist davon die größte Stundenurinmenge kleiner als die gesamte Nachturinmenge, so ist an eine Nebennierenrindeninsuffizienz zu denken.

Der RPK-Test wurde bei 15 Patienten mit Myotonia dystrophica bestimmt (Tab. 23). In 12 Fällen fiel er negativ, bei 3 Kranken positiv (17, 19, 24) positiv (= pathologisch) aus. Koch, Taubert, Wachtel (59) und Jacobson, Schultz, Anderson (51) fanden bei je drei Patienten normale RPK-Teste. Nadler, Steiger, Troncelleti, Durant (75) beschreiben einen Fall von Myotonia dystrophica mit positivem RPK-Test, Caughey (20) berichtet über 3 Kranke mit positiven RPK-Testen.

Während nach diesen Beobachtungen bei der Myotonia dystrophica die Wasserausscheidung im Volhard-Versuch eindeutig gestört zu sein scheint, fällt der RPK-Test meist negativ aus. Caughey, Brown (19) und Mertens, Nowakowski (74) meinen, daß bei dystrophischen Myotonikern eine verzögerte Wasserausscheidung im Volhard-Versuch meist zu erkennen, auf der anderen Seite jedoch nicht so hochgradig ist, daß der RPK-Test positiv ausfällt.

ACTH-Eosinophilentest nach Thorn

Das Blut eines gesunden Menschen enthält normalerweise 50 bis 400, im Mittel 100, eosinophile Leukocyten pro cmm (Geigy-Tables 1956). Bei einer Überproduktion von Glukocorticoiden der Nebennierenrinde (im Stress z.B.) fallen die Eosinophilen im Blute auf Werte unter der Norm ab. Diesen Abfall ahmt man im Thorntest als Funktionsprobe für die Nebennierenrinde nach. Man gibt dem Organismus ACTH und erkennt am Abfall der eosinophilen Zellen im Blute, ob die Nebennierenrinde diese ACTH-Gabe mit einer genügenden Glukocorticoidabgabe beantwortet. Bei Erwachsenen gibt man 25 mg ACTH intramuskulär. Unmittelbar vor dieser Injektion und 4 Stunden danach zählt man die Eosinophilen im Blute. Bei Gesunden sinkt ihre Zahl in dieser Zeit um 50 % oder mehr ab. Ist der Abfall geringer, so muß eine primäre Nebennierenrindeninsuffizienz vermutet werden.
Der Thorn-Test wurde bei 9 Patienten mit Myotonia dystrophica überprüft (Tab. 23). Er fiel in 8 Fällen negativ (= normal)

Tabelle 23. Funktionsproben der Nebennierenrinde bei dystrophischen Myotonikern. (n = normal).

| Fall | Volhard-Wasseraus-scheidung | RPK-Test | Thorn-test | Blut-zucker nüchtern mg% | Insulin-belastung | Natrium in mäq | Kalium in mäq |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | Ø | Ø | 84 | n | 138 | 5,2 |
| 2 | | | | | | 141 | 4,7 |
| 3 | n | Ø | Ø | 79 | ungenüg. Wiederan-stieg des Blutzuck. | 144 | 4,3 |
| 4 | verzögert | Ø | Ø | 96 | n | 154 | 4,4 |
| 6 | n | Ø | | | | 145 | 5,02 |
| 7 | | Ø | Ø | 88; 112 | n | 130 | 4,9 |
| 8 | | | | 84 | | | |
| 10 | verzögert | Ø | Ø | 75; 89 | | 153 | 5,9 |
| 11 | verzögert | Ø | Ø | 85 | n | 156,5 | |
| 15 | verzögert | Ø | | | | 144 | 4,85 |
| 16 | | | Ø | 81 | n | 144 | 4,9 |
| 17 | verzögert | + | | | | 142 | 5,25 |
| 18 | verzögert | Ø | Ø | 89; 80 | + | 146 | 5,02 |
| 19 | n | + | | | | 142 | 5,13 |
| 20 | verzögert | Ø | | 81 | | 139 | 5,15 |
| 21 | | | | | | 150 | 4,45 |
| 23 | | Ø | Ø | 85; 86 | + | 138 | 5,05 |
| 24 | verzögert | + | + | 84; 100 | + | 155 | |

aus. Bei der Patientin 24 sank die Zahl der Eosinophilen nur von 339 auf 244/cmm Blut ab.

In der Literatur über Myotonia dystrophica erhielt Coers (23) bei 2 Kranken negative Thorn-Teste mit Adrenalin, Roos (86) in

einem Falle einen negativen Thorn-Test mit ACTH und Jacobson, Schultz, Anderson (51) erhielten bei 4 Patienten subnormale Abfälle der Eosinophilen im Blute nach ACTH-Gabe.

Nüchternblutzucker

Neben dem somatotropen Hormon der Hypophyse heben die Glukocorticoide der Nebennierenrinde den Blutzuckerspiegel. Eine verminderte Produktion von Glukocorticoiden in der Nebennierenrinde ist mit einem erniedrigten Blutzuckerspiegel, eine vermehrte (Morbus Cushing) mit einem erhöhten verbunden.

Die Normalwerte des Nüchternblutzuckerspiegels liegen nach Labhart ("Klinik der Inneren Sekretion") zwischen 75 und 120 mg%.

Die Blutzuckernüchternwerte wurden bei 12 Patienten mit Myotonia dystrophica teilweise doppelt bestimmt (Tab. 23). Alle Bestimmungen fielen normal aus.

Kuhn und Holldack (61) berichten von 2 dystrophischen Myotonikern, deren Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne einer Hypoglykämie verändert war. Sonst finden sich die in der Literatur angegebenen Werte des Nüchternblutzuckerspiegels bei Myotonia dystrophica im Normalbereich bzw. an der unteren Grenze der Norm (Thomasen 96).

Insulinbelastung

Die Belastung mit Insulin ist eine Probe, ob genügend blutzuckerhebende Substanzen in der Nebennierenrinde als Glukocorticoide und in der Hypophyse als Somatotropes Hormon (STH) produziert und abgegeben werden können.

Nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers gab man früher 1 E Altinsulin pro 6,5 kg Körpergewicht (Pat. 4, 7, 11, 18, 23, 24), heute injiziert man 1 E Altinsulin auf 10 kg Körpergewicht (Pat. 1, 3, 16). Die Blutzuckerwerte wurden nach der Insulingabe im Verlaufe von 2 Stunden in bestimmten Zeitabständen gemessen und in ein Diagramm eingetragen (Abb. 13).

Beim Gesunden fällt nach dieser Insulingabe der Blutzucker nach 20 bis 30 Minuten auf die Hälfte des Nüchternwertes ab

Danach steigt er allmählich wieder an und erreicht in 60 bis 90 Minuten den Ausgangswert.

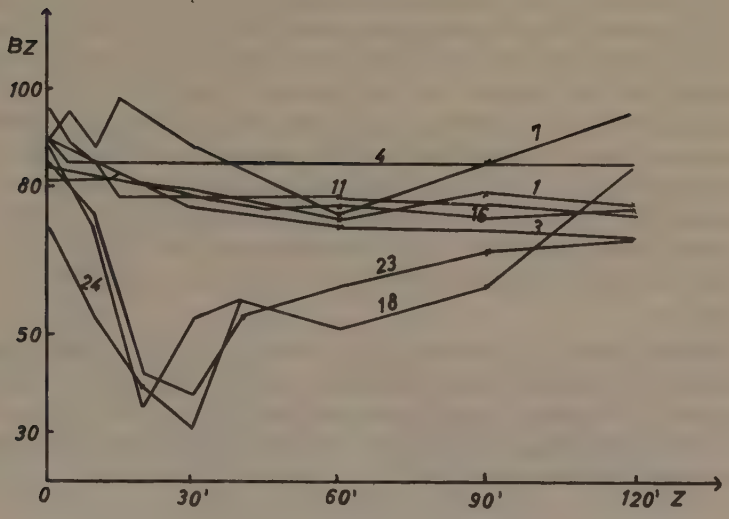


Abb. 13. Der Blutzuckerspiegel nach Insulinbelastung bei 9 Patienten mit Myotonia dystrophica. (Ordinate = Blutzucker (BZ) in mg%, Abszisse = Zeit (Z) in Minuten, die Zahlen über den Kurven beziehen sich auf die Patienten).

Die Insulinbelastung wurde an 9 Patienten mit Myotonia dystrophica durchgeführt (Abb. 13, Tab. 23). Die Patienten 1, 3, 4, 7, 11, 16 verhalten sich gegenüber dem Insulin unterempfindlich, d.h. ihre Blutzuckerwerte fallen nach Insulingabe nur gering-

gradig unter die Blutzuckernüchternwerte ab. Der Ausgangswert des Blutzuckers wird im Falle 7 nach 120 Minuten erreicht, in den anderen Fällen bleibt der Blutzuckerspiegel auch nach dieser Zeit unter dem Blutzuckernüchternwert.

Bei den Patienten 18, 23, 24 sanken die Blutzuckerspiegel in den ersten 30 Minuten nach Insulingabe auf Werte von mehr als 50 % unterhalb der Ausgangswerte ab (Abb. 13). Diese Patienten zeigten Symptome des Insulinschocks, die im Falle 24 so schwer waren, daß der Versuch nach 40 Minuten durch Gabe von Glukose abgebrochen werden mußte. Ob es sich bei diesen drei Patienten um eine Insulinüberempfindlichkeit handelte, oder ob bei dem Versuch zu viel Insulin gegeben wurde (alle drei Patienten erhielten 1 E Altinsulin pro 6,5 kg Körpergewicht), läßt sich nicht sicher beurteilen. Immerhin zeigten sich die Fälle 4, 7, 11 bei gleicher Dosierung unterempfindlich gegenüber dem Insulin.

Jacobson, Schultz, Anderson (51) fanden bei einem dystrophischen Myotoniker eine normale Insulintoleranz, Caughey (20) führt 2 Fälle mit normaler Insulintoleranz und 2 Fälle, bei denen die Blutzuckerkurven nach Insulinbelastung etwas flach gegenüber der Norm verlaufen, an.

Die Serumelektrolyte Natrium und Kalium

Die normalen Serumwerte für Natrium und Kalium werden in den Scientific Tables von Geigy (1956) angegeben:

a) nach Gamble: Mittelwert für Na = 142 mäq, für K = 5 mäq.

b) nach Jeanneret, Rosenmund, Essellier: Mittelwert für Na = 139,2 mäq (Streubreite = 136,6 bis 141,8 mäq), für K = 5,1 mäq (Steubreite = 4,1 bis 5,6 mäq).

c) nach Peters: Mittelwert und Standardabweichung für Na = 138,0 $\pm$3,4 mäq, für K = 4,1 $\pm$0,3 mäq.

Um für die hiesigen Laboratoriumsverhältnisse brauchbare Vergleichswerte zu bekommen, wurden aus dem Krankengut der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf je 100 Werte (= von je 50 Frauen und Männern) für Natrium und Kalium

von Kontrollpersonen herausgenommen und in den Kurven der Abbildungen 14 und 15 zusammengestellt. Es wurden dabei nur solche Personen berücksichtigt, bei denen der Wasser- und Elektrolythaushalt nicht gestört war.

Für diese Kontrollgruppe beträgt der Mittelwert für Natrium 139,5 mäq (s = ±3,6) und für Kalium 4,5 mäq (s = ±0,4).

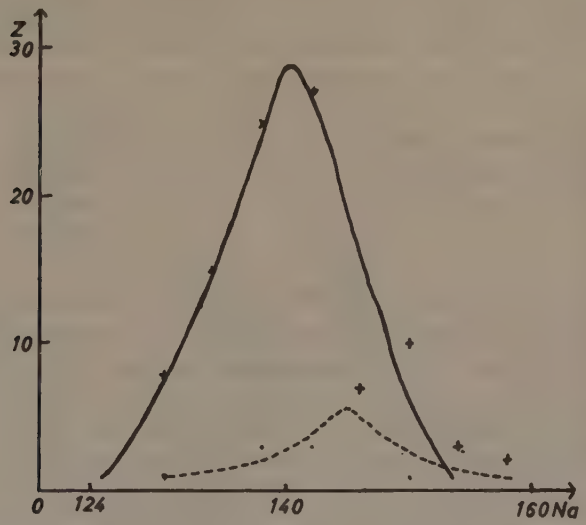


Abb. 14. Die Serumwerte für Natrium bei 100 Kontrollpersonen (50 Männer, 50 Frauen) zusammengestellt in der ausgezogenen Kurve, darunter die Serumwerte für Natrium bei 17 Patienten mit Myotonia dystrophica (gestrichelte Kurve). Ordinate = Zahl (Z) der Fälle, Abszisse = Serumwerte für Natrium (Na) in Milliaequivalent (mäq) pro Liter.

Unter die Normalverteilungskurven wurden die Natriumwerte von 17 und die Kaliumwerte von 15 Patienten mit Myotonia dystrophica eingezeichnet (Abb. 14, 15; Tab. 23). Dabei wurden nur solche Werte genommen, die vor jeder Therapie in den Seren der Patienten bestimmt worden waren. Die Maxima dieser beiden Kurven sind gegenüber denjenigen der Kontrollkurven nach den höheren Milliaequivalentwerten verschoben (Abb. 14, 15).
Die Mittelwerte liegen bei den dystrophischen Myotonikern für Natrium bei 145 mäq (s = $\pm$6,8) und für Kalium bei 4,95 mäq (s = $\pm$0,4).

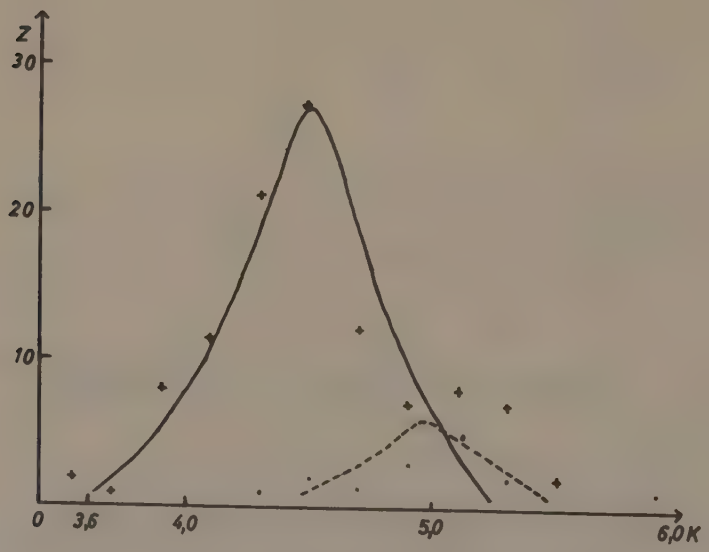


Abb. 15. Die Serumwerte für Kalium bei 100 Kontrollpersonen (50 Männer, 50 Frauen) zusammengestellt in der ausgezogenen Kurve, darunter die Serumwerte für Kalium bei 15 Patienten mit Myotonia dystrophica (gestrichelte Kurve). Ordinate = Zahl (Z) der Fälle, Abszisse = Serumwerte für Kalium (K) in mäq/l.

Vergleicht man statistisch die Mittelwerte für Natrium und Kalium der myotonischen Dystrophicer mit denjenigen der Kontrollpersonen, so sind die Natriumwerte (P = 0,001) und besonders die Kaliumwerte (P = 0,00001) im Serum bei der Myotonia dystrophica signifikant erhöht.

Mertens, Grüttner (73) fanden ebenfalls an der hiesigen Klinik bei 17 Myotonikern (gemischt Myotonia dystrophica und Myotonia congenita), daß deren Serumkaliumwerte im Durchschnitt höher als bei Normalpersonen liegen. Daraus leiteten sie die Therapie der Myotonie mit einem Kationenaustauscher ab, der den Kaliumspiegel im Blutserum senkt; gleichzeitig damit bessert sich die Myotonie. Bei Kranken mit Myotonia dystrophica war dieser Erfolg weniger befriedigend. In der Literatur werden sonst nur Einzelbestimmungen der Serumnatrium und -kaliumwerte angegeben. Sie sind in allen Fällen normal (Caughey 20, Coers 23, Garai 36, Holland, Hill 47).

Die Ausscheidung der neutralen 17-Ketosteroide

Die 17-Ketosteroide sind die Abbauprodukte der Androgene, die beim Manne zu 2/3 aus der Nebennierenrinde und zu 1/3 aus den Testes stammen. Bei der Frau werden diese Androgene wahrscheinlich nur in der Nebennierenrinde gebildet. Das Cortisol geht zu einem sehr geringen Teil in die 17-Ketosteroidfraktion im Harn über.

Erhöhte (bei Überfunktion der Nebennierenrinde) und erniedrigte (bei Unterfunktion der Nebennierenrinde) 17-Ketosteroid-Ausscheidung im Urin geben einen guten Anhalt für eine gestörte Nebennierenrindenfunktion.

Die Bestimmung der 17-Ketosteroide im Urin erfolgt nach der von Holtorff und Koch (48) abgeänderten Methode von Zimmermann (110). Diese Farbstoffreaktion beruht auf dem Vorhandensein einer Methylenketoverbindung in den 17-Ketosteroiden.

Als Überschlagswerte für die Ausscheidung der 17-Ketosteroide gibt Labhart ("Klinik der Inneren Sekretion" 1957) für die Frau den Bereich zwischen 5 und 15 mg/24Stunden und für den Mann zwischen 10 und 20 mg/24h.an.

Tabelle 24. Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide (17-Kst.), der Corticoide nach Heard und Sobel (H+S) und der 17-OH-Corticoide nach Porter-Silber (P+S) im Urin, die Zuckerbelastung nach Staub-Traugott, die Blutserumwerte für Calcium, Phosphor und die alkalische Phosphatase (in King-Armstrong-Einheiten). (n = normal).

| Fall | 17-Kst. mg/24h | Corticoide (H+S) mg/24h | 17-OH-C. (P+S) mg/24h. frei | konjugiert. | Zuckerbelast. | Ca mg% | P mg% | Alk.P. KAE. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 22,40 | 3,6 | | | | 9,4 | 3 | 6,3 |
| 2 | | | | | | 9,4 | | |
| 3 | 15,96 | 1,97 | | | | 9,1 | | |
| 4 | 14,33 | 2,09 | | | | 10,5 | 2,7 | 4,2 |
| 6 | 9,67 | | 0,706 | 5,86 | | 9,4 | | |
| 7 | 12,86 | 3,11 | | | n | 9,3 | 1,5 | |
| 8 | 10,60 | | | | | | | |
| 10 | 12,12 | 0,91 | | | | 9,8 | 3,6 | 5,1 |
| 11 | 11,12 | 1,26 | | | n | 9,9 | 2,8 | 5,5 |
| 12 | 15,82 | | | | | | | |
| 15 | 18,3 | | 0,21 | 3,08 | | 8,8 | | |
| 16 | 17,70 | | 0,25 | 6,27 | | 10,3 | | |
| 17 | 11,78 | | 0,37 | 8,44 | | 10,0 | | |
| 18 | 3,16 | 1,33 | | | | 9,2 | 2,8 | 3,8 |
| 19 | 10,48 | | 0,29 | 4,66 | | 9,6 | | |
| 20 | 21,45 | 0,95 | | | | 9,1 | 5 | |
| 21 | 5,65 | | | | | | | |
| 23 | 4,72 | 1,65 | | | n | 9,8 | 2,1 | 5,1 |
| 24 | 3,21 | 1,76 | | | n | 10,0 | | 8,6 |

Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin ist abhängig vom Alter und vom Geschlecht. Die Normalverteilungskurven der 17-Ketosteroidausscheidung bei Männern und Frauen, die Alter und Geschlecht berücksichtigen, sind einer Arbeit von Voigt, Schroeder, Beckmann, Rosenkilde (102) entnommen (Abb. 16 und 17). Die Tageswerte der 17-Ketosteroide im Harn liegen bei Frauen etwa um 1/3 niedriger als die entsprechenden bei Männern.

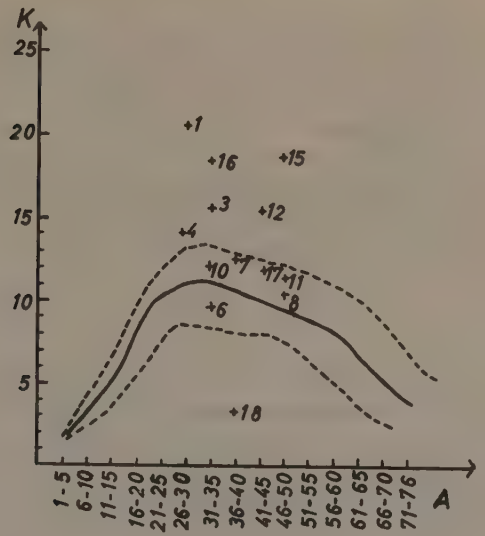


Abb. 16. Der Normalbereich der 24-stündigen 17-Ketosteroidausscheidung (Ordinate K) bei Männern in Abhängigkeit vom Alter (Abszisse A = Alter in Jahren). Darin eingezeichnet sind die Werte von 13 männlichen Patienten mit Myotonia dystrophica.

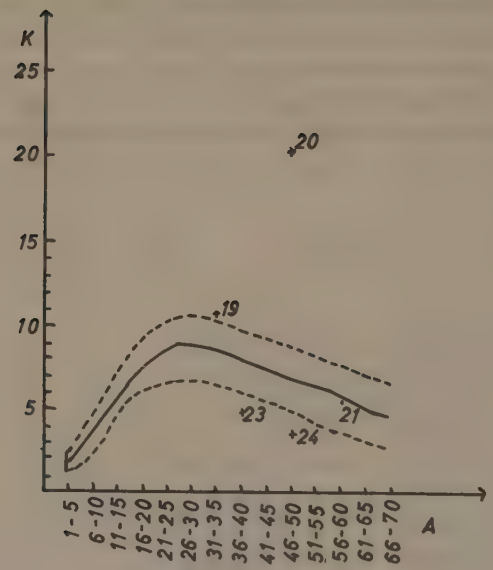


Abb. 17. Der Normalbereich der 24-stündigen 17-Ketosteroidausscheidung (Ordinate K = 17-Ketosteroide in mg pro 24 Stunden) bei Frauen in Abhängigkeit vom Alter (Abszisse A = Alter in Jahren). Darin eingezeichnet sind die Werte der 17-Ketosteroidausscheidung von 5 weiblichen Patienten mit Myotonia dystrophica.
Die Normalverteilungskurven für die 17-Ketosteroidausscheidung in Abb. 16 und 17 entstammen der Arbeit von Voigt, Schroeder, Beckmann, Rosenkilde (102).

In diese Normalverteilungskurven wurden die Werte von 13 männlichen und 5 weiblichen Patienten mit Myotonia dystrophica

eingetragen (Abb. 16 und 17). Sie sind Mittelwerte von an den Patienten mehrfach ausgeführten Bestimmungen.

Bei den Männern (Abb. 16) liegt die 17-Ketosteroidausscheidung im Falle 18 erheblich unterhalb der Norm. Bei den anderen männlichen Patienten sind die Werte normal, an der oberen Grenze der Norm oder erhöht. Die einzelnen Mittelwerte der 17-Ketosteroidbestimmungen an den 5 weiblichen Patienten befinden sich in den Fällen 23 und 24 an der unteren Grenze der Norm, der Wert von Patientin 21 liegt im Normbereich, der von Patientin 19 an der oberen Grenze der Norm, im Falle 20 ist der Mittelwert beträchtlich erhöht (Abb. 17).

In einer anderen Arbeit geben Voigt, Oriol-Bosch, Tamm (101) ohne Berücksichtigung des Alters den Mittelwert ($\bar{x}$) für die Ausscheidung der Gesamt-17-Ketosteroide bei gesunden Männern mittleren Alters mit 13,68 mg/24h (Standarkabweichung SA = $\pm$4,52; Biologische Schwankung = 9,28 bis 22,67 mg/24h) an. Die entsprechenden Werte bei gesunden Frauen mittleren Alters sind $\bar{x}$ = 8,17 mg/24h, SA = $\pm$1,31, Biologische Schwankung = 6,02 bis 9,38 mg/24h. Diese Normalwerte sind besonders bei den Männern, aber auch bei Frauen höher als die in den Abbildungen 16 und 17 angegebenen. Vergleicht man statistisch diese Mittelwerte mit den bei Myotonia dystrophica gefundenen, so ergeben sich bei den Männern (P = 0,99) und Frauen (P = 0,63) keine signifikanten Unterschiede.

Caughey, Brown (19) untersuchten die 17-Ketosteroidausscheidung bei 9 Patienten mit Myotonia dystrophica und fanden sie in allen Fällen erniedrigt. In der Tabelle 25 wurden die Ausscheidungen von 17-Ketosteroiden im Urin bei 61 in der Literatur aufgeführten Kranken mit Myotonia dystrophica zusammengestellt. Davon war die 17-Ketosteroidausscheidung bei 24 Patienten normal, bei 29 erniedrigt (nahe der unteren Normgrenze) und bei 8 hochgradig erniedrigt.

Kuhn, Staudinger (64) untersuchten die 17-Ketosteroidausscheidung bei 15 Patienten (10 Männer und 5 Frauen) mit Myotonia dystrophica und fanden sie in der Regel im unteren Normbereich oder geringgradig vermindert. Die einzelnen Fraktionen der

17-Ketosteroide im Harn, bei 6 Männern und 2 Frauen bestimmt, waren gleichmäßig, entsprechend der herabgesetzten Ausscheidung der 17-Ketosteroide, vermindert.

Tabelle 25. Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin bei 61 in der Literatur angegebenen Fällen von Myotonia dystrophica. (m = männlich, w = weiblich).

| Autoren | Ausscheidung der 17-Ketosteroide | | |
|---|---|---|---|
| | normal | erniedrigt (nahe der unteren Normgrenze) | erniedrigt (hochgradig) |
| Becker (7) | 1 w | | |
| Benaim, Worster-Drought (9) | | 1 m | |
| Benda, Bixby (10) | | 4 m + 1 w | |
| Bondin, Barbizet, Leprat (15) | 1 m + 1 w | | |
| Caughey, Brown (19) | | 3 m + 2 w | 4 m |
| Clarke, Shapiro, Monroe (22) | 1 m | 1 m | |
| Garai (36) | | 1 m | 1 m |
| Holland, Hill (47) | 2 m | | |
| Horanyi, Hollo, Bekeny (49) | 1 m | | |
| Jacobson, Schultz, Anderson (51) | 8 Patient | | |
| Koch, Taubert, Wachtel (59) | 2 m + 1 w | 1 m + 1 w | |
| Liversedge, Newman (66) | 3 m | 5 m + 1 w | |
| Martin, Pattee (72) | 1 m | | 1 m |
| Nadler, Steiger, Troncelleti, Durant (75) | | 2 m + 1 w | |

Tabelle 25. Fortsetzung.

| Autoren | Ausscheidung der 17-Ketosteroide | | |
|---|---|---|---|
| | normal | erniedrigt (nahe der unteren Normgrenze). | erniedrigt (hochgradig) |
| Stanbury, Goldsmith, Gillis (92) | 1 w | | |
| Wyss (108) | | 2 m | 1 m |
| Ziegler, Rogoff (109) | | 2 m | |
| Coers (23) | 1 m | 1 w | 1 w |

Wenn man von den wenigen in der Literatur beschriebenen Patienten mit extrem niedriger 17-Ketosteroidausscheidung im Urin absieht, liegen die meisten Bestimmungen dieser Steroidabbauprodukte etwas unterhalb der unteren Grenze der Norm oder im Normalbereich. Bei den Fällen 1, 3, 12, 15, 16, 20 aus dem hiesigen Krankengut war die 17-Ketosteroidausscheidung eher erhöht.

Die Ausscheidung der Corticoide im Harn

Corticoide sind Nebennierenrindensteroide mit 21 Kohlenstoffatomen und $\alpha$ - Ketolseitenketten am Kohlenstoff-17-Atom. Sie umfassen die Glukocorticoide und deren Abbaustufen.

Bis vor etwa drei Jahren wurden die Corticosteroide im Harn nach der Methode von Heard und Sobel (43) bestimmt. Dieser Nachweis nutzt das Reduktionsvermögen der primären aliphatischen $\alpha$ - Ketolgruppierung aus, wie sie z.B. im Desoxycorticosteron vorhanden ist.

Nach Heard und Sobel (43) sind die Normalwerte für die Tagesausscheidung der Corticoide im Harn bei Männern 1,1 bis 2,1 mg/24h, im Durchschnitt 1,53 mg/24h. Bei Frauen wird diese

Tagesausscheidung nicht durch die Periode beeinflußt; normalerweise beträgt sie 1,0 bis 2,0 mg/24h, im Durchschnitt 1,34 mg/24h.

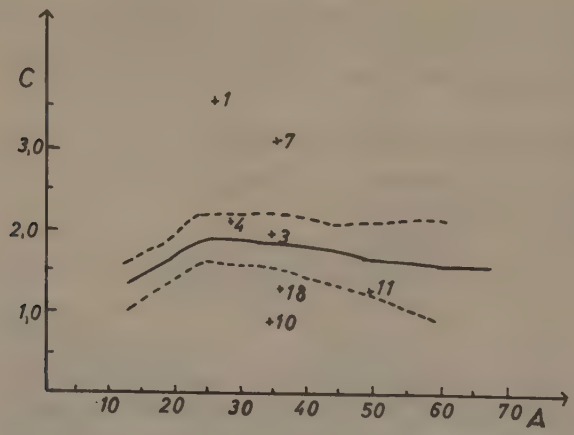


Abb. 18. Der Normalbereich der 24-stündigen Corticosteroidausscheidung (Ordinate C = Corticosteroide in mg pro 24 Stunden; Methode von Heard und Sobel) bei Männern in Abhängigkeit vom Alter (Abszisse A = Alter in Jahren). Darin eingezeichnet sind die Werte der Corticosteroidausscheidung von 7 männlichen Patienten mit Myotonia dystrophica.
Die Normalverteilungskurven für die Corticosteroidausscheidung in Abb. 18 und 19 entstammen der Arbeit von Voigt, Schroeder, Beckmann, Rosenkilde (102).

Die Ausscheidung der Corticoide ist, wenn auch geringgradiger als die der 17-Ketosteroide, vom Alter und Geschlecht abhängig.

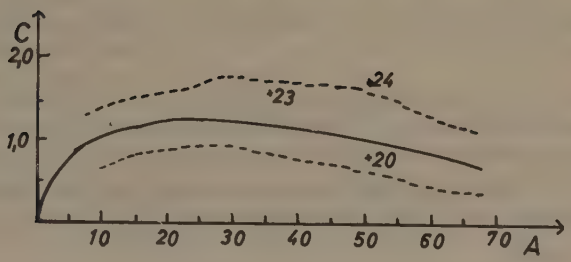


Abb. 19. Der Normalbereich der 24-stündigen Corticosteroidausscheidung (Ordinate C = Corticosteroide in mg/24h; Methode von Heard und Sobel) bei Frauen in Abhängigkeit vom Alter (Abszisse A = Alter in Jahren). Darin eingezeichnet sind die Werte der Corticosteroidausscheidung von 3 weiblichen Patienten mit Myotonia dystrophica.

Voigt, Schroeder, Beckmann, Rosenkilde (102) stellten folgende Normalbereiche in Kurvenform zusammen (Abbildungen 18 und 19). In diese graphischen Darstellungen wurden die Werte (Tab. 24) von 7 männlichen und drei weiblichen Patienten eingetragen (teilweise handelt es sich um Mittelwerte, die aus Mehrfachbestimmungen berechnet sind).

Die Corticosteroidausscheidung der drei Frauen liegt im Normalbereich (Abb. 19). Die männlichen Patienten 3, 4, 11 scheiden normal aus. Bei 1 und 7 finden sich vermehrt und bei 10 und 18 zu wenig Corticosteroide im Urin.

Der Mittelwert der Harncorticoidausscheidung beträgt für Männer 1,71 ±0,33 mg/24h und für Frauen 1,13 ±0,33 mg/24h (Voigt, Schroeder, Beckmann, Rosenkilde 102). Im Erwachsenenalter ist die obere Grenz der Norm bei Manne 2,25 mg/24h, bei der Frau

1,75 mg/24h; die entsprechenden unteren Grenzen sind beim Manne 1,5 mg/24h, bei der Frau bis zum 40. Lebensjahr 0,80 mg/24h. Die untere Grenze sinkt im höheren Alter weiter ab.

Die Mittelwerte betragen bei 7 männlichen Patienten mit Myotonia dystrophica 2,04 ±1 mg/24h und bei 3 weiblichen Patienten 1,458 ±0,475 mg/24h. Vergleicht man diese Mittelwerte statistisch mit den oben angeführten Normalwerten, so ergeben sich bei Männern (P = 0,4) und Frauen (P = 0,24) keine signifikanten Unterschiede.

Bondin, Barbizet, Leprat (15) bestimmten die Corticoide im Urin nach Heard und Sobel bei 2 dystrophischen Myotonikern. Bei einer 42 Jahre alten Frau fanden sie eine normale, bei einem 22 Jahre alten Mann eine erniedrigte Ausscheidung.

Über die Beschreibung dieser Einzelbestimmungen hinaus lassen sich wegen ihrer geringen Zahl keine bindenden Schlüsse über die Corticoidausscheidung bei Myotonia dystrophica ziehen.

In den letzten Jahren wurde die Corticoidausscheidung im Harn nach der Methode von Porter und Silber (91) bestimmt. Mit dieser Methode werden die 17-21-Dihydroxy-20-Ketosteroide erfaßt.

Normalpersonen scheiden von den konjugierten 17-OH-Corticosteroiden im Mittel 8,26 mg/24h (s = ±1,38), von den freien 0,42 mg/24h (s = ±0,17) aus (Voigt, Oriol-Bosch, Tamm 101).

Stellt man diese Werte denjenigen von 5 dystrophischen Myotonikern (Tab. 24) gegenüber, so scheiden die Patienten 6, 15, 16, 19 vermindert konjugierte 17-OH-Corticosteroide aus. Die freien 17-OH-Corticosteroide werden normal ausgeschieden; Tab. 24. Bei den Patienten 6, 15, 16, 19 konnten Lebererkrankungen durch Bestimmungen des Serumeiweisses und von Serumlabilitätsproben ausgeschlossen werden. Bei Lebererkrankungen können die konjugierten 17-OH-Corticosteroide im Harn erniedrigt sein, weil die Leber die auszuscheidenden Steroide nicht mehr an Glukuronsäure bindet.

Auch bei einem statistischen Vergleich der Normalwerte mit den Werten von dystrophischen Myotonikern ergibt sich bei den konjugierten 17-OH-Corticosteroiden eine signifikant erniedrigte Ausscheidung (P = 0,001), bei den freien ist kein signifikanter Unterschied vorhanden (0,50).

Holland, Hill (47) finden in 2 Fällen von Myotonia dystrophica, Jacobson, Schultz, Anderson (51) in 6 Fällen normale Ausscheidungen von 17-OH-Corticosteroiden. Die letzteren berichten außerdem von 2 Fällen mit erniedrigter Ausscheidung.

## Die Nebennierenrinde bei Myotonia congenita

Im Gegensatz zu dystrophischen Myotonikern machen die Kranken mit Myotonia congenita einen klinisch gesunden Eindruck. Sie sind behindert durch das Symptom der Myotonie. Das Allgemeinbefinden, das Körpergewicht, die Beschaffenheit der Haut und ihrer Anhangsgebilde, die Blutdruckwerte und die Pulsfrequenzen sind bei den untersuchten 16 Patienten normal.

Tabelle 26. Funktionsproben der Nebennierenrinde bei Patienten mit Myotonia congenita. (n = normal).

| Fall | Volhard-Wasserausscheidung | RPK-Test | Thorntest | Blutzucker nüchtern in mg% | Insulinbelastung | Natrium in mäq | Kalium in mäq |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | verzögert | Ø | Ø | 83; 101 | n | 156 | 4,7 |
| 26 | | | | | | 135 | 4,95 |
| 28 | n | | | 80 | | 152 | 4,7 |
| 29 | verzögert | Ø | Ø | 97; 96 | + | 128 | 6,15 |
| 30 | | | | | | 141 | 4,1 |
| 32 | verzögert | Ø | Ø | 101 | n | 149 | 5,65 |
| 33 | verzögert | | | | | 149 | 5,2 |
| 34 | verzögert | + | Ø | 92 | n | 136 | 5,25 |

Tabelle 26. Fortsetzung.

| Fall | Volhard-Wasserausscheidung | RPK-Test | Thorn-test | Blutzucker nüchtern in mg% | Insulinbelastung | Natrium in mäq | Kalium in mäq |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 35 | | | | 99 | | 134 | 4,65 |
| 36 | | | | | | 136 | 4,9 |
| 37 | | | | 81 | | 139 | 3,85 |
| 38 | | | | | | 151 | 4,45 |

Die Wasserausscheidung der Nieren

Der V o l h a r d - Versuch wurde an 6 Patienten mit Myotonia congenita ausgeführt (Tab. 26). Mit Ausnahme des Patienten 28 schieden diese Patienten die gegebene Trinkmenge im Verdünnungsversuch in den ersten 4 Stunden verzögert aus (Tab. 26). Bei allen Kranken verdünnten und konzentrierten die Nieren normal.

Der R P K - Test war bei Patient 34 positiv und bei den Patienten 25, 29, 32 negativ.

Der ACTH- Eosinophilentest nach Thorn wurde bei den Patienten 25, 29, 32, 34 geprüft. Bei allen Patienten fiel er negativ aus (Tab. 26).

Nüchternblutzucker

Der Nüchternblutzuckerspiegel im Blute lag bei allen daraufhin untersuchten Patienten im Normalbereich zwischen 75 und 120 mg% (Tab. 26).

Insulinbelastung

Die Patienten 25 (1 E/6,5kg Körpergewicht), 29 (1 E/6,5 kg Körpergewicht), 32 (1 E/ 6,5 kg Körpergewicht), 34 (1 E/10 kg Körpergewicht) wurden mit Insulin belastet (Abb. 20). Der

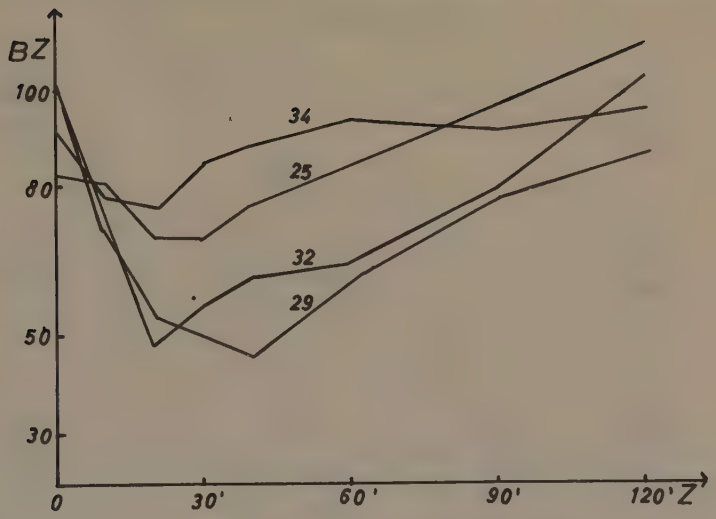


Abb. 20. Der Blutzuckerspiegel nach Insulinbelastung bei 4 Patienten mit Myotonia congenita. (Ordinate = Blutzucker BZ in mg%, Abszisse = Zeit Z in Minuten, die Zahlen über den Kurven beziehen sich auf die Patienten).

Patient 29 zeigt eine geringe Insulinüberempfindlichkeit (Abb. 20). Bei ihm sinkt der Blutzucker nach Gabe von 1 E Altinsulin pro 6,5 kg Körpergewicht nach 40 Minuten um mehr als 50 % des Ausgangswertes und erreicht diesen 2 Stunden nach der Insulininjektion nicht wieder. Die anderen drei Patienten reagieren auf Insulin normal (Abb. 20).

Die Serumelektrolyte Natrium und Kalium

Natrium und Kalium wurden in den Seren von 12 Patienten bestimmt (Tab. 26). Die Ergebnisse wurden in die Diagramme der

Abbildungen 21 und 22 eingetragen. Als Vergleich dienten wieder wie in den Abbildungen 14 und 15 die Natrium- und Kaliumwerte von Kontrollpersonen.

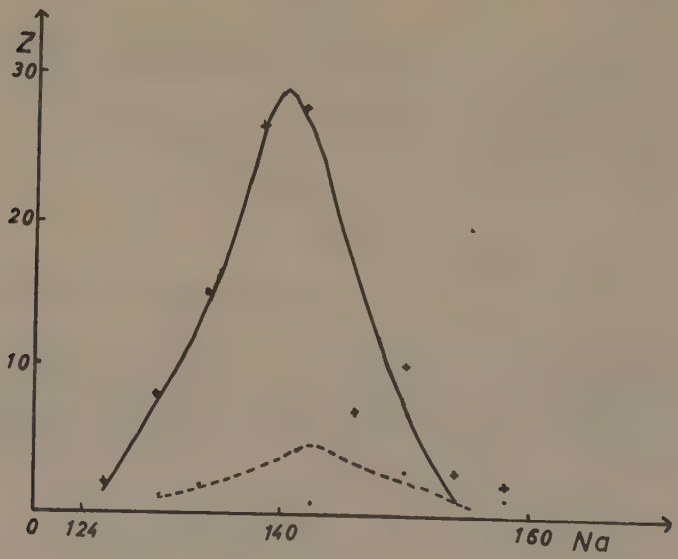


Abb. 21. Die Serumwerte für Natrium von 100 Kontrollpersonen (50 Männer, 50 Frauen) zusammengestellt in der ausgezogenen Kurve, darunter die Serumwerte für Natrium bei 12 Patienten mit Myotonia congenita (gestrichelte Kurve). Ordinate = Zahl (Z) der Fälle, Abszisse = Serumwerte für Natrium (Na) in Milliäquivalent (mäq) pro Liter.

Die Natriumwerte liegen bei allen 12 Patienten im Normalbereich. Ihr Mittelwert beträgt $\bar{x}$ = 142 (s = ±10). Ein statistischer Vergleich mit der Kontrollgruppe ergibt keinen

signifikanten Unterschied (P = 0,23).

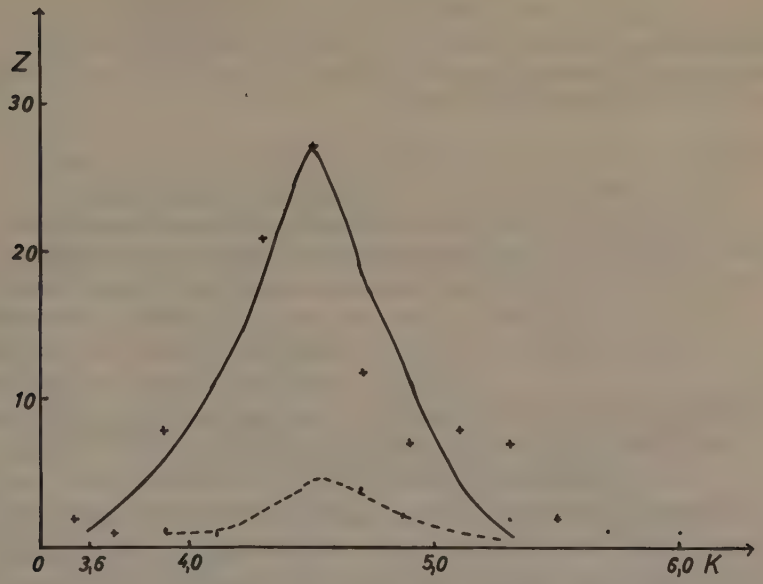


Abb. 22. Die Serumwerte für Kalium von 100 Kontrollpersonen (50 Männer, 50 Frauen) zusammengestellt in der ausgezogenen Kurve, darunter die Serumwerte für Kalium von 12 Patienten mit Myotonia congenita (gestrichelte Kurve). Ordinate = Zahl (Z) der Fälle, Abszisse = Serumwerte für Kalium (K) in mäq/l.

Die Kaliumwerte im Serum werden bei den meisten dieser 12 Patienten normal gefunden. Bei den Kranken 29 (6,15 mäq/l) und 32 (5,65 mäq/l) sind sie erhöht(Tab. 26, Abb. 22). Der Mittelwert liegt bei $\bar{x}$ = 4,55 (s = $\pm$1,94). Der statistisch errechnete

Unterschied zur Kontrollgruppe ist nicht signifikant (P = 0,98).

Bei allen oben angeführten Natrium- und Kaliumwerten (Tab. 26) handelt es sich um solche, die vor jeder Therapie im Blutserum der Patienten bestimmt wurden. Sie sind teilweise Mittelwerte aus Mehrfachbestimmungen.

Tabelle 27. Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide (17-Kst.), der Corticoide nach Heard und Sobel (H+S) und der 17-OH-Corticosteroide nach Porter und Silber (P+S) im Urin, die Zuckerbelastung nach Staub-Traugott, die Blutserumwerte für Calcium, Phosphor und alkalische Phosphatase (in King-Armstrong-Einheiten). (n = normal).

| Fall | 17-Kst. mg/24h | Corticoide (H+S) mg/24h | 17-OH-Cort. (P+S). mg/24h frei | 17-OH-Cort. (P+S). mg/24h konjugiert. | Zuckerbelastung | Ca mg% | P mg% | Alk.P. KAE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | 22,5 | 1,70 | | | | 11,6 | 1,75 | 7,6; 8,5 |
| 26 | | | | | | 10,0 | | |
| 28 | 11,12 | | 0,24 | 7,4 | n | 9,6 | | |
| 29 | 15,8 | 3,18 | | | | 9,9 | | 10,6 |
| 31 | 4,64 | | | | | | | |
| 32 | 4,55 | 4,09 | | | n | 9,8 | 3,5 | 6,8 |
| 33 | | | | | | 9,4 | | |
| 34 | 20,88 | 2,2 | | | | 10,0 | | 7,6 |
| 35 | | | | | | 9,2 | 2,3 | |
| 38 | 10,91 | | 0,37 | 10,10 | | 10,0 | | |

Die Ausscheidung der neutralen 17-Ketosteroide

Die neutralen 17-Ketosteroide wurden bei 7 männlichen Patienten

mit Myotonia congenita bestimmt (Tab. 27). Bei einem Vergleich dieser Werte mit dem von Voigt, Schroeder, Beckmann, Rosenkilde (102) angegebenen Normalbereich der 17-Ketosteroidausscheidung bei Männern (Abb. 16) scheiden die Patienten 25, 29, 34 vermehrt und die Patienten 28, 31, 38 normal 17-Ketosteroide im Urin aus. Der Patient 32 scheidet zu wenig 17-Ketosteroide aus (Tab. 27).

Der Mittelwert der 17-Ketosteroidausscheidung dieser 7 Patienten errechnet sich zu $\bar{x}$ = 12,9 mg/24h (s = $\pm$7,31). Voigt, Oriol-Bosch, Tamm (101) geben bei 5 männlichen Normalpersonen einen Mittelwert der 17-Ketosteroidausscheidung von 13,68 mg/24h an. Statistisch unterscheiden sich diese beiden Werte nicht signifikant (P = 0,83).

Die Ausscheidung der Corticoide im Harn

Bei der Prüfung der Harncorticoide nach der Methode von Heard und Sobel (43) scheiden die Patienten 29 und 32 vermehrt und 25 und 34 normal Corticoide im Urin aus (siehe Abb. 18).

Der Mittelwert dieser 4 Bestimmungen beträgt $\bar{x}$ = 2,79 mg/24h (s = $\pm$1,1). Voigt, Schroeder, Beckmann, Rosenkilde (102) bestimmten den Mittelwert für männliche Normalpersonen mit 1,71 mg/24h (s = $\pm$0,33). Ein Vergleich beider Werte ergibt eine im Durchschnitt zu hohe Ausscheidung von Corticoiden bei den 4 männlichen Patienten mit Myotonia congenita (P = 0,05).

Nach der Methode von Porter und Silber (91) wurden die 17-OH-Corticosteroide bei den Patienten 28 und 38 bestimmt (Tab. 27). Beide Bestimmungen liegen im Normalbereich (siehe Seite 95).

Zusammenfassung

Im Krankheitsbilde der Myotonia dystrophica gibt es eine Reihe von Befunden, die auf eine Beteiligung der Nebennierenrinde hinweisen.
Zunächst die pathologisch-histologischen Befunde mit dystrophischen Veränderungen in der Nebennierenrinde.

Bei der klinischen Untersuchung fallen das schlechte Allgemeinbefinden, die Gewichtsabnahme, bei einigen Patienten eine Zurückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale auf. Blutdruckwerte und Pulsfrequenzen sind oft erniedrigt. Eine verminderte Wasserausscheidung wird bei den meisten Patienten im Volhardschen Verdünnungsversuch deutlich. Der RPK-Test ist in drei Fällen, der Thorn-Test in einem Falle positiv. Drei Patienten zeigen sich bei der Insulinbelastung überempfindlich. Ein verhältnismäßig hoher Kaliumspiegel im Blutserum fällt bei einer Reihe von Patienten auf. Die 17-Ketosteroide sind im Falle 18 eindeutig erniedrigt. In der Literatur werden für die 17-Ketosteroide meist Werte an der unteren Grenze der Norm oder im Normalbereich angegeben.
Diese Symptome treten bei den meisten Patienten vereinzelt auf, so daß sie eine Unterfunktion der Nebenniere nur andeuten. Bei Patient 18 kommen schlechtes Allgemeinbefinden, Gewichtsabnahme, niedriger Blutdruck, verzögerte Wasserausscheidung durch die Nieren, eine Überempfindlichkeit gegenüber Insulin und eine niedrige Ausscheidung der 17-Ketosteroide, bei Patientin 24 die gleichen Symptome zusammen mit einem positiven RPK- und Thorn-Test gemeinsam vor. In diesen beiden Fällen ist eine Beteiligung der Nebennierenrinde am Krankheitsbild der Myotonia dystrophica sehr wahrscheinlich.

Bei der Myotonia congenita fehlen die bei der Myotonia dystrophica beschriebenen Allgemeinsymptome. Unter den Laboratoriumsbefunden sind bemerkenswert die verzögerte Wasserausscheidung im Volhard'schen Versuch in 5 Fällen, der positive RPK-Test des Patienten 34, die erniedrigte 17-Ketosteroidausscheidung des Patienten 32, dessen Corticosteroide im Harn gleichzeitig vermehrt sind.

## Die Schilddrüse bei Myotonia dystrophica

1909 beschrieb Steinert (93) 8 Patienten mit Myotonia dystrophica; bei 4 dieser Kranken konnte er eine vergrößerte Schilddrüse tasten. Fleischer berichtete 1916 (32) über 28 Patienten; 14 davon hatten eine Struma. Rohrer (85) gibt im gleichen Jahre die Strumahäufigkeit bei der Myotonia dystrophica unter Berücksichtigung auch der in der Literatur bis dahin beschriebenen Fälle mit einem Sechstel an.

Den Grundumsatz bei dystrophischen Myotonikern untersuchten zum ersten Male Maas und Zondek (70) 1920. Sie fanden ihn niedrig. Thomasen (96) stellte 1948 die Grundumsatzbestimmungen von 48 Patienten mit Myotonia dystrophica aus der Literatur zusammen und errechnete daraus einen Durchschnittswert von - 13 %.

Die häufig niedrigen Grundumsatzwerte bei dystrophischen Myotonikern ließen an eine gleichzeitige Hypothyreose denken. Häufig wurden deshalb auch die Serumcholesterinwerte bestimmt und in den meisten Fällen normal gefunden (Franceschetti, Klein, Walthard 35). In neuerer Zeit wurden zusätzlich bei einzelnen Patienten mit Myotonia dystrophica der Radiojodstoffwechsel und das Serumjod untersucht.

### Pathologische Anatomie und Histologie

Die Schilddrüse beteiligt sich nach Berthold (13), der die Schilddrüsenbefunde bei dystrophischer Myotonie in 30 in der Literatur veröffentlichten Sektionsfällen untersuchte, pathologisch-anatomisch und -histologisch nicht einheitlich am Krankheitsbild der Myotonia dystrophica.

Von diesen 30 untersuchten Fällen waren die Schilddrüsen histologisch 11 mal krankhaft verändert, 17 mal normal (z.B. Pachomov und Caughey 81) und 2 mal fraglich verändert. An pathologisch-histologischen Befunden wurden Atrophien (Wrage, Mertens 107), Fibrosen (Caughey 21), Zellinfiltrationen

der Schilddrüse und Kolloidstrumen (Koch, Taubert, Wachtel 59, Benda, Bixby 10, Esen, Raskin 30) beschrieben.

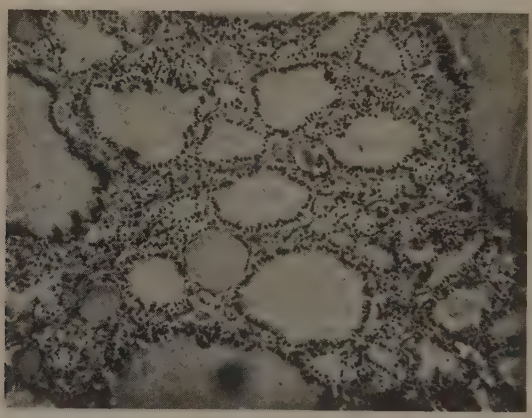

Abb. 23. Histologischer Schnitt durch die Schilddrüse des Patienten 8.

Die Schilddrüse des 1955 verstorbenen Patienten 8 ist makroskopisch diffus vergrößert. Im histologischen Schnitt (Abb. 23) liegen kleinere und größere Follikel nebeneinander; sie sind mit kubischen und flachcylindrischen Epithelien ausgekleidet und mit Kolloid angefüllt. (Sektion des Patienten 8 am 12.1. 1955. Sektions-Nr. 36; Pathologisches Institut der Universität Hamburg, Direktor: Professor Dr. C. Krauspe).

Klinik

In diesem Abschnitt sollen die Strumenhäufigkeit, der Grundumsatz, die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung, die Serumcholesterinwerte und der Radiojodstoffwechsel der Schilddrüse bei 24 Patienten mit Myotonia dystrophica behandelt werden.

Tabelle 28. Klinische Befunde der Schilddrüse von 24 Patienten mit Myotonia dystrophica. (n = normal).

| Fall | Struma | GU in % | Cholesterin mg% | Kälteempfind. | Obstipatio | EKG | Spez.dyn. Eiweißwirkung 0'30'60'90'120' |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Ø | - 8,5 | 189 | Ø | Ø | n | |
| 2 | Ø | | | Ø | Ø | n | |
| 3 | Ø | + 2,9 | 218 | Ø | Ø | n | |
| 4 | + | +2;+27 | 275 | | Ø | n | +17 +14 +3 +9 +26 |
| 5 | Ø | + 2,8 | | | Ø | Linksschenkelblock | |
| 6 | Ø | - 6,2 | 170 | | Ø | n | |
| 7 | Ø | - 2 | 273 | | Ø | n | +15 +26 +3 +14 +13 |
| 8 | + | - 9,2 | | | (+) | Myocardschaden | |
| 9 | | | | | Ø | P - Q = 0,24'' | |
| 10 | | +10,5 | 237 | | Ø | n | +12 +20 +21 +17 +14 |
| 11 | + | - 1 | 334 | | + | n | -13 -5 -2 ±0 -1 |
| 12 | | -12 | 243 | | | n | |
| 13 | | | | | | P-Q "etwas lang" | |
| 14 | | | | + | | n | |
| 15 | Ø | -15 | 240 | | Ø | n | |
| 16 | Ø | + 8 | 223 | | Ø | n | |
| 17 | Ø | - 6,8 | 218 | + | Ø | n | |
| 18 | Ø | + 1 | 184 | + | Ø | n | +23 +38 +37 +30 +19 |
| 19 | + | - 8 | 267 | | | n | |
| 20 | Ø | + 1,1 | 316 | | Ø | n | |
| 21 | + | -17,2 | | + | + | Rechtsschenkelblock | |
| 22 | Ø | | | + | | | |
| 23 | + | - 0,3 | 286 | + | Ø | n | |
| 24 | + | -11 | 290 | + | + | n | -12 -5 -9 -9 -9 |

Struma

In der Literatur wird häufig über Strumenbildung bei dystrophischen Myotonikern berichtet (Thomasen 96, Benda, Bixby 10, Franceschetti, Klein, Walthard 35, Jacobson, Schultz, Anderson 51). Unter den hiesigen 24 Patienten ließen sich bei drei Männern und 4 Frauen Strumen tasten (Tab. 28).

Grundumsatz und spezifisch-dynamische Eiweißwirkung

Schon bei Normalpersonen schwankt der Grundumsatz beträchtlich. Labhart (in "Klinik der Inneren Sekretion" 1957) gibt den Normalbereich des Grundumsatzes zwischen - 15 % und + 15 % an. Er bezeichnet als eindeutig pathologisch Werte unter - 20 % und über + 25 %. Als Durchschnittswert für normale Versuchspersonen bezeichnet er - 5 % mit einer Streuung von s = $\pm$ 8 %.

Um unter hiesigen Verhältnissen eine Vergleichsmöglichkeit für Grundumsatzwerte zu haben, wurden die Grundumsatzwerte von 127 weiblichen und 121 männlichen Kontrollpersonen aus dem Krankengut der Neurologischen Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf herausgesucht. Bei diesen Kontrollpersonen wurden endokrine Störungen, fieberhafte Erkrankungen und eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen. Altersmäßig entsprechen die Kontroll- unseren Patientengruppen.

In Abbildung 24 wurden die Grundumsatzwerte der männlichen Kontrollpersonen (ausgezogene Kurve) und der 14 männlichen Patienten mit Myotonia dystrophica (gestrichelte Kurve; Tab. 28) in ein Diagramm eingezeichnet. Im Gegensatz zu den Grundumsatzwerten der Kontrollpersonen liegen die meisten derjenigen der männlichen Patienten mit Myotonia dystrophica im negativen Bereiche des Diagramms (Abb. 24; Tab. 28).

Der Mittelwert des Grundumsatzes für die männliche Kontrollgruppe beträgt $\bar{x}$ = + 5,32 % (s = $\pm$ 7,5 %), für die weibliche $\bar{x}$ = + 7,4 % (s = $\pm$ 6,4 %). $\bar{x}$ = - 2,4 % (s = $\pm$ 7,5 %) und $\bar{x}$ = - 7,1 % (s = $\pm$ 7,6 %) sind die Grundumsatzmittelwerte für die männlichen und weiblichen Patienten mit Myotonia dystrophica (Tab. 28). Vergleicht man statistisch diese Mittelwerte

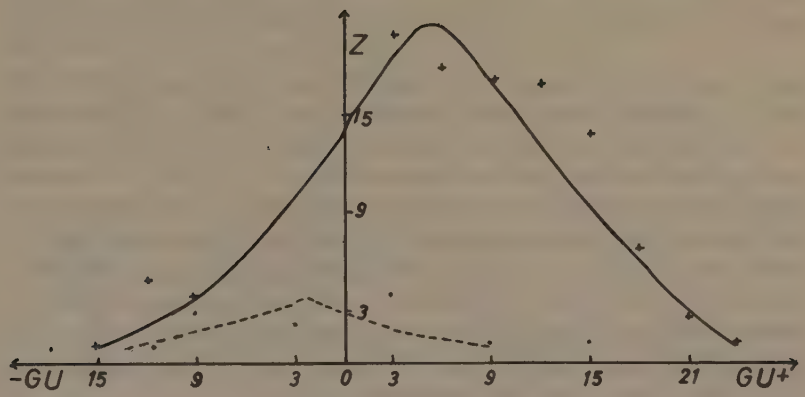


Abb. 24. Die Verteilung der Grundumsatzwerte bei 121 männlichen Kontrollpersonen (ausgezogene Kurve) und 14 männlichen Patienten mit Myotonia dystrophica (gestrichelte Kurve). Ordinate = Zahl der Fälle; Abszisse = Grundumsatz (GU) in %.

mit denen der Kontrollgruppen, so sind sie bei den Männern ($P = 0{,}001$) und den Frauen ($P = 0{,}0001$) signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen.

Die in der Literatur angegebenen Grundumsatzwerte bei Myotonia dystrophica verhalten sich unterschiedlich. Auch hier werden die meisten Werte im negativen Bereich liegend angegeben. Martin, Pattee (72) bei 2 Patienten, Waring, Ravin, Walker (105) bei 5 Patienten, beschreiben sicher erniedrigte Grundumsatzwerte (= unter - 20 %). Thomasen (96) stellte 48 Grundumsatzbefunde aus der Literatur zusammen mit einem Mittelwert von - 13 %.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Grundumsatz im

Durchschnitt bei dystrophischen Myotonikern nicht erniedrigt, jedoch niedriger ist als bei Normalpersonen.

Außer dem oft niedrigen Grundumsatz finden sich bei den Kranken mit Myotonia dystrophica keine Zeichen eines Hypothyreoidismus. Die Haut ist nicht trocken und oedematös wie beim Myxoedem, sondern eher atrophisch und schlaff (Tab. 14 und 19). Myxoedemkranke klagen häufig über Kälteempfindlichkeit und Obstipation. Die Überempfindlichkeit gegenüber Kälte bei 7 dystrophischen Myotonikern (Tab. 28) bezieht sich auf die Verschlimmerung der Myotonie. 3 Patienten (11, 21, 24) leiden an ständiger Obstipation (Tab. 28). Das Elektrokardiogramm zeigt sich bei den meisten Patienten unauffällig. In keinem Falle findet sich eine für Myxoedem typische Niederspannung (Tab. 28).

Die Prüfung der spezifisch-dynamischen Eiweißstoffwechselwirkung wurde an 6 Patienten ausgeführt (Tab. 28). Bei den Patienten 4, 11, 24 kam es nach der Eiweißgabe zu einer Stoffwechselsenkung. Die Patienten 7, 10, 18 reagierten mit einer Stoffwechselsteigerung.

Über ein Fehlen der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung bei Kranken mit Myotonia dystrophica berichten ebenfalls Maas, Haase (68), Koch, Taubert, Wachtel (59) und Horanyi, Hollo, Bekeny (49). Maas und Haase meinen, daß es sich dabei um eine gestörte Funktion des Hypophysenvorderlappens handeln könnte.

Serumcholesterin

Die Schilddrüse beeinflußt den Lipoidstoffwechsel in der Leber derart, daß es bei einer Hyperthyreose zu einer Hypocholesterinaemie, bei einer Hypothyreose zu einer Hypercholesterinaemie kommt. Mit den Serumcholesterinwerten lassen sich jedoch nur ausgesprochene Funktionsstörungen der Schilddrüse erkennen.

Die Festlegung eines Normalbereichs des Serumcholesterinspiegels ist schwierig, weil er auch bei gesunden Personen beträchtlich schwankt. Die Scientific Tables von Geigy 1956

geben einen Normalbereich von 128 bis 347 mg% und einen normalen Mittelwert von 238 mg% (s = ± 54,8) an. Bauer (6) hält eine Erhöhung des Serumcholesterins über 300 mg% für pathologisch.

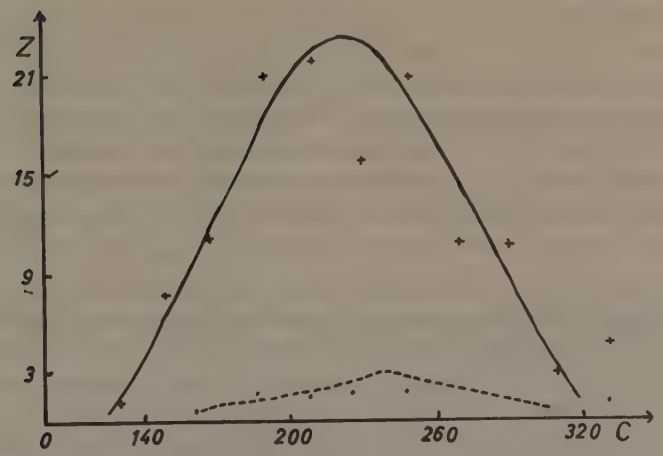


Abb. 25. Die Verteilung der Serumcholesterinwerte bei 132 männlichen Kontrollpersonen (ausgezogene Kurve) und und 12 männlichen Patienten mit Myotonia dystrophica (gestrichelte Kurve). Ordinate = Zahl (Z) der Fälle; Abszisse = Serumcholesterin (C) in mg%.

Zur Ermittlung einer Vergleichsmöglichkeit für Serumcholesterin, wurden wiederum Werte von Patienten der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg zusammengestellt. Es handelt sich um 132 männliche und 100 weibliche Kontrollpersonen, bei denen endokrine-, Nieren-und Leberleiden sowie der Diabetes mellitus ausgeschlossen wurden und die altersmäßig mit den dystrophischen

Myotonikern übereinstimmten.

Die Serumcholesterinwerte der 132 männlichen Kontrollpersonen wurden in Abbildung 25 in einer Kurve (ausgezogene Kurve) dargestellt. Darunter sind die Serumcholesterinwerte von 12 männlichen Kranken mit Myotonia dystrophica (Tab. 28) eingezeichnet; sie entsprechen in ihrer Verteilung derjenigen der Kontrollpersonen (Abb. 25).

Gemittelt ergeben die Cholesterinwerte der männlichen Kontrollgruppe $\bar{x}$ = 225 mg% (s = $\pm$ 45), der weiblichen $\bar{x}$ = 229 mg% (s = $\pm$ 46), der 12 männlichen $\bar{x}$ = 234 mg% (s = $\pm$ 33) und der 4 weiblichen Kranken mit Myotonia dystrophica $\bar{x}$ = 290 mg% (s = $\pm$ 13). Statistisch ist der Unterschied bei den Männern nicht signifikant (P = 0,51); die vier weiblichen Patienten haben dagegen im Durchschnitt höhere Cholesterinwerte im Blutserum als die weiblichen Kontrollpersonen (P = 0,000 000 001).

Bei fast allen in der Literatur beschriebenen Fällen von dystrophischer Myotonie sind die Serumcholesterinwerte normal (Holland, Hill 47, Franceschetti, Mach 34). Stanbury, Goldsmith, Gillis (92) (1 Frau mit 387 mg%; diese Patientin leidet gleichzeitig an Myotonia dystrophica, Myxoedem und Diabetes mellitus), Nadler, Steiger, Troncelleti, Durant (75) (1 Frau mit 414 mg%) und Caughey (20) (1 Mann mit 360 mg%) beschreiben Patienten mit erhöhten Serumcholesterinspiegeln.

Das Cholesterin im Blutserum bei dystrophischen Myotonikern ist in der Regel normal; bei den Patienten 11 und 20 (Tab. 28) und bei vereinzelten Fällen der Literatur ist es erhöht.

Radiojodstoffwechsel

Mit den Radiojodtests können 2 Eigenschaften der Schilddrüse untersucht werden, die Aufnahme von Jod aus dem Blute und die Abgabe von Hormonjod an das Blut.

Horst (50) gibt für das Jod drei Verteilungsräume im Organismus an. In diesen können die Konzentrationen des Jods und seiner Verbindungen bestimmt werden, ferner die Richtung und Geschwindigkeit des Jondumsatzes zwischen diesen Räumen.

Es wird unterschieden:

1. der Jodidraum. Er umfasst den extrazellulären Flüssigkeitsraum, das Plasma, die Erythrocyten, die Schilddrüse (Jodid vor seiner Überführung in organische Verbindung) und die Sekrete des Magen-Darmkanals. In diesem Raum findet sich das gesamte Jodid des Organismus.
2. der intrathyreoidale Raum organischer Jodverbindungen. Hier wird das gesamte in der Schilddrüse nicht als Jodid vorliegende Jod erfaßt.
3. der extrathyreoidale Hormonjodraum. Er ist der Raum, in dem sich das Hormonjod (Thyroxin und Trijodthyronin) außerhalb der Schilddrüse verteilt.

In diesen Verteilungsräumen laufen die einzelnen Phasen des Jodstoffwechsels ab:

1. die Jodidphase. Das im Magen-Darmkanal resorbierte und zu Jodid reduzierte Jod verteilt sich im Jodidraum. Während dieser Phase werden 1/2 bis 2/3 des Jodids über die Nieren ausgeschieden, 1/3 bis 1/2 von der Schilddrüse aufgenommen.
2. die Hormonjodphase. Das Jodid wird in organische Verbindungen überführt, zunächst in der Schilddrüse gestapelt und dann an das Blut abgegeben, wo es sich im extrathyreoidalen Raum verteilt.

Fast das ganze Jodid wird entweder durch die Nieren ausgeschieden oder von der Schilddrüse aufgenommen. Die Jodaufnahme der Schilddrüse wird direkt durch die Aufnahme von $J^{131}$ gemessen. Nach Horst (50) ist die 2-Stunden (h)-Aufnahmemessung des $J^{131}$ der zuverlässigste Jodidphasentest. Dafür fand er an 180 gesunden Kontrollpersonen einen Normalbereich von 10 bis 30 %. Für die 24h- und 48h-Aufnahme liegt dieser bei 15 bis 60 % (Tab. 29).

Aus den 2h- und 48h-Werten kann der Geschwindigkeitsindex der Radiojodaufnahme der Schilddrüse errechnet werden. Dabei wird der 48h-Wert als 100 % angenommen und die 2h-Aufnahme in Prozenten davon angegeben. Es wird errechnet, wieviel Prozent

der 48h-Aktivität über der Schilddrüse bereits nach 2 Stunden vorhanden waren. Bei einer Überfunktion der Schilddrüse und gesteigertem intrathyreoidalen Jodumsatz ist der Geschwindigkeitsindex erhöht; denn es wird bei einer Hyperthyreose mehr Jodid während der ersten 2 Stunden von der Schilddrüse aufgenommen. Der Normalbereich des Geschwindigkeitsindex liegt nach Horst (50) zwischen 30 und 55 % (Tab. 29).

Tabelle 29. Normalwerte der Radiojodfunktionsdiagnostik der Schilddrüse bei 180 gesunden Kontrollpersonen (nach Horst 50). MW = Mittelwert; MFM = mittlerer Fehler des Mittelwertes.

| | Normalbereich in % | MW | MFM |
|---|---|---|---|
| 2h-$J^{131}$-Aufnahme der Schilddrüse | 10 - 30 | 19 | ± 0,65 |
| 24h-$J^{131}$-Aufnahme der Schilddrüse | 15 - 60 | 44 | ± 1,1 |
| 48h-$J^{131}$-Aufnahme der Schilddrüse | 15 - 60 | 45 | ± 1,1 |
| 48h/2h-Geschwindigkeitsindex | 30 - 55 | 43 | ± 0,76 |

Tabelle 30. Radiojodfunktionsdiagnostik der Schilddrüse bei 5 Patienten mit Myotonia dystrophica.

| Fall | $J^{131}$-Aufnahme der Schilddrüse in % der zugeführten Dosis nach 2h | 24h | 48h | Geschwindigkeitsindex 48h/2h in % | Struma |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 | 16,3 | | 39 | 42 | ø |
| 4 | 33 | 71 | 69 | 48 | + |
| 21 | 58 | | 73 | 80 | + |
| 23 | 24 | | 86 | 28 | + |
| 24 | 43 | 83 | 85 | 51 | + |

Die Radiojodaufnahmewerte der Schilddrüse nach 2, 24, und 48 Stunden und die dazugehörigen Geschwindigkeitsindices wurden bei 2 männlichen (3, 4) und drei weiblichen (21, 23, 24) Patienten mit Myotonia dystrophica bestimmt (Tab. 30). Die Werte des Patienten 3 liegen im Normalbereich. Der Patient 4 hat erhöhte 2h-, 24h- und 48h-Aufnahmewerte, der Geschwindigkeitsindex ist normal.

Bei den weiblichen Patienten sind die 2h-Werte von 21 und 24, der 24h-Wert von 24 und die 48h-Werte aller drei Patienten erhöht. Die Patientin 21 hat außerdem einen erhöhten Geschwindigkeitsindex (Tab. 30).

Eine Struma ließ sich bei den Patienten 4, 21, 23, 24 tasten (Tab. 30).

Tabelle 31. Gegenüberstellung der Radiojodfunktionsdiagnostik bei 126 Patienten mit einer Struma und 180 gesunden Kontrollpersonen (Horst 50). MW = Mittelwert; MFM = mittlerer Fehler des Mittelwertes.

| | $J^{131}$-Aufnahme der Schilddrüse in % der zugeführten Dosis (jeweils MW und MFM) nach | | | Geschwindigkeitsindex 48h/2h in % | Struma |
|---|---|---|---|---|---|
| | 2h | 24h | 48h | | |
| 126 Patienten mit Struma | 48,2 ± 1,4 | 66,8 ± 2,2 | 66,2 ± 1,4 | 73 | + |
| 180 gesunde Kontrollpersonen | 19 ± 0,65 | 44 ± 1,1 | 45 ± 1,1 | 43 | Ø |

Nach Horst (50) sprechen die erhöhten Radiojodaufnahmewerte der Patienten 4, 21, 23, 24 und der erhöhte Geschwindigkeitsindex der Patientin 21 für(eine) Jodfehlverwertungsstrumen.

Die Jodfehlverwertung besteht in einem Mißverhältnis zwischen der Jodaufnahme der Schilddrüse und dem zirkulierenden Hormonjod (= Jodabgabe der Schilddrüse).

Horst fand erhöhte Radiojodaufnahmewerte der Schilddrüse und und erhöhte Geschwindigkeitsindices bei 126 Strumapatienten.

Jacobson, Schultz, Anderson (51) berichten von 6 Patienten, Benda, Maletskos, Hutchinson, Thomas (11) von 6 männlichen Patienten, Holland, Hill (47) von einem männlichen Patienten und Ziegler, Rogoff (109) von 2 männlichen Patienten mit Myotonia dystrophica über normale Radiojodaufnahmewerte der Schilddrüse. Eine erniedrigte Radiojodaufnahme beschreiben Stanbury, Goldsmith, Gillis (92) bei einer weiblichen Patientin, die neben der Myotonia dystrophica gleichzeitig eine Hypothyreose und einen Diabetes mellitus hat.

Eiweißgebundenes Plasmajod

In der Literatur werden zusätzlich Bestimmungen des eiweißgebundenen Plasmajods beschrieben, dessen Normalbereich nach Labhart (in "Klinik der Inneren Sekretion" 1957) zwischen 3,5 und 8 Gamma% liegt.
Jacobson, Schultz, Anderson (51) und Benda, Maletskos, Hutchinson, Thomas (11) finden diese Bestimmung bei je 6, Holland, Hill (47) finden sie bei 1 Patienten mit Myotonia dystrophica normal. Stanbury, Goldsmith, Gillis (92) beschreiben bei der oben schon erwähnten Patientin einen erniedrigten Wert von 0,6 Gamma%.

Zusammenfassung

Pathologisch-histologisch zeigt die Schilddrüse bei Myotonia dystrophica keine oder aber uncharakteristische Veränderungen.

Klinisch werden Strumen, niedriger Grundumsatz und bei 4 der 5 hier durchgeführten Radiojodstoffwechseluntersuchungen erhöhte Radiojodaufnahmewerte der Schilddrüse nach 2, 24 und 48 Stunden gefunden.

## Die Schilddrüse bei Myotonia congenita

Tabelle 32. Klinische Befunde der Schilddrüse von 16 Patienten mit Myotonia congenita. (n = normal).

| Fall | Struma | GU in % | Cholesterin in mg% | Kälteempfind. | Obstipatio | EKG | Spez.-dyn. Eiweißwirkung 0'30'60'90'120' |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | Ø | + 3,8 | 181 | + | Ø | n | +2+6+10+12+23 |
| 26 | Ø | | | | Ø | | |
| 27 | Ø | | | | | | |
| 28 | Ø | +10,8 | 299 | | Ø | n | +18+12+26+50+39 |
| 29 | Ø | +26,5 | 154 | + | | n | +11+27+34+34+43 |
| 30 | Ø | | | | Ø | n | |
| 31 | Ø | | | | | n | |
| 32 | Ø | + 9,0 | 170 | + | Ø | n | +24+35+36+36+39 |
| 33 | Ø | | | | Ø | n | |
| 34 | Ø | + 9,0 | 255 | | Ø | n | |
| 35 | Ø | | | | | n | |
| 36 | Ø | +25 | 173 | | Ø | n | |
| 37 | Ø | +19 | | | Ø | n | |
| 38 | Ø | +15 | 290 | + | Ø | | |
| 39 | Ø | | | | Ø | | |
| 40 | Ø | | | | Ø | n | |

Bei keinem der Kranken mit Myotonia congenita konnte eine Struma getastet werden (Tab. 32).

Der Grundumsatz, bei 8 männlichen Patienten bestimmt, ergibt

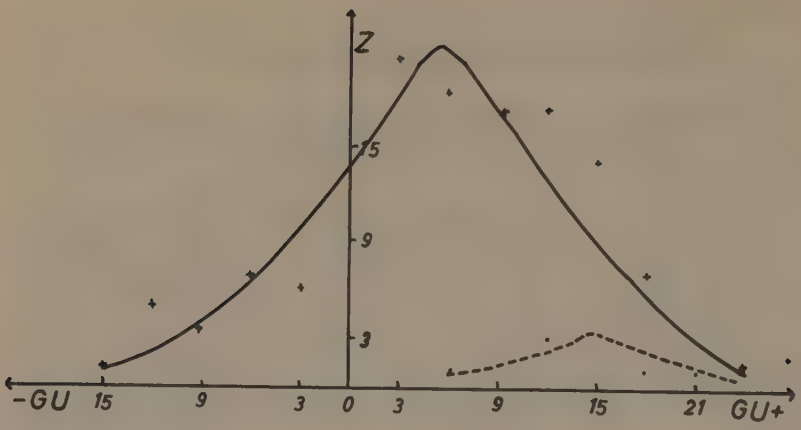


Abb. 26. Die Verteilung der Grundumsatzwerte bei 121 männlichen Kontrollpersonen (ausgezogene Kurve) und 8 männlichen Patienten mit Myotonia congenita (gestrichelte Kurve). Ordinate = Zahl (Z) der Fälle; Abszisse = Grundumsatz (GU) in %.

in allen Fällen positive Prozentwerte (Tab. 32, Abb. 26). Er ist bei den Patienten 29 und 36 etwas erhöht. Im Mittel beträgt er bei diesen 8 Kranken $\bar{x}$ = + 14,8 % (s = $\pm$ 8,1). Dieser Mittelwert liegt gegenüber dem Kontrollwert von 121 Männern (S. 107) signifikant höher (P = 0,001).

Über Obstipation klagt keiner der Patienten. Die Kälteempfindlichkeit der Kranken 25, 29, 32, 38 bezieht sich auf das Symptom der Myotonie (Tab. 32).

Die spezifisch-dynamische Eiweißstoffwechselwirkung wurde in den Fällen 25, 28, 29, 32 untersucht. Diese Patienten reagierten nach Eiweißgabe mit einer Stoffwechselsteigerung (Tab.32).

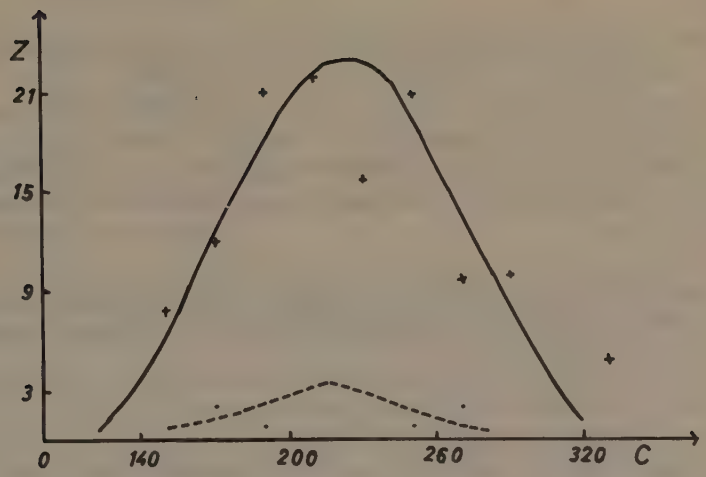


Abb. 27. Die Verteilung der Serumcholesterinwerte bei 132 männlichen Kontrollpersonen (ausgezogene Kurve) und 7 männlichen Patienten mit Myotonia congenita (gestrichelte Kurve). Ordinate = Zahl (Z) der Fälle; Abszisse = Serumcholesterin (C) in mg%.

Die Serumcholesterinwerte (Tab. 32, Abb. 27) werden bei 7 männlichen Kranken mit Myotonia congenita normal gefunden. Ihr Mittelwert ist $\bar{x}$ = 218 mg% (s = $\pm$ 62). Zur Kontrollgruppe (Seite 111; Abb. 27) besteht kein signifikanter Unterschied (P = 0,77).

Eine Prüfung des Radiojodstoffwechsels wurde an den Patienten 25 und 32 vorgenommen (Tab. 33). Bei beiden Patienten liegen die Radiojodaufnahmen und die Geschwindigkeitsindices im Normalbereich.

Tabelle 33. Radiojodfunktionsdiagnostik der Schilddrüse bei 2 Patienten mit Myotonia congenita.

| Fall | $J^{131}$-Aufnahme der Schilddrüse in % der zugeführten Dosis nach | | | Geschwindigkeitsindex 48h/2h in % | Struma |
|---|---|---|---|---|---|
| | 2h | 24h | 48h | | |
| 25 | 20 | 56 | 55 | 36,3 | Ø |
| 32 | 10 | 37 | 38 | 26,4 | Ø |

Auch in der Literatur über Myotonia congenita sind bisher keine krankhaften Schilddrüsenveränderungen bekannt geworden (u.a. Thomasen 96).

## Das Pankreas bei Myotonia dystrophica und Myotonia congenita

Pathologisch-histologisch konnten Wrage, Mertens (107) bei der Sektion der Patientin 22 (Myotonia dystrophica) keine Veränderungen im Pankreas finden. Ebenfalls histologisch unauffällig war das Pankreas bei je einem dystrophischen Myotoniker von Roos (86) und Nadler, Steiger, Troncelleti, Durant (75). Auch Berthold (13) beschreibt keine typischen Pankreasveränderungen bei Myotonia dystrophica.

Die Nüchternblutzuckerwerte bei den Patienten mit Myotonia dystrophica und Myotonia congenita liegen im Bereiche der Norm (Tab. 23; Seite 81; Tab. 26; Seite 97).

Die doppelte Blutzuckerbelastung nach Staub und Traugott wurde an 4 Patienten mit Myotonia dystrophica (Tab. 24, S. 84) und 2 Patienten mit Myotonia congenita (Tab. 27, S. 108) ausgeführt. Die Blutzuckerkurven verliefen nach dieser Belastung bei allen Patienten unauffällig.

Caughey (20) fand eine normale Glukosetoleranz in 3 Fällen von Myotonia dystrophica, Jéquier (52) beobachtete normale Staub-Traugott-Versuche bei 2 Patienten mit Myotonia dystrophica. Jacobson, Schultz, Anderson (51) beschreiben 2 Diabetiker, die gleichzeitig an Myotonia dystrophica leiden und einen Patienten mit Myotonia dystrophica mit einem latenten Diabetes mellitus, bei denen die doppelte Blutzuckerbelastung nach Staub-Traugott pathologisch ausfiel. Franceschetti und Mach (34) berichten über einen dystrophischen Myotoniker mit einer diabetischen Blutzuckerkurve nach Glukosebelastung. Stanbury, Goldsmith, Gillis (92) beschreiben einen 36 jährigen Patienten mit Myotonia dystrophica, der zusätzlich an einem Myxoedem und Diabetes mellitus leidet.

Der Inselapparat des Pankreas ist bei der Myotonia dystrophica und Myotonia congenita in der Regel nicht gestört. Tritt ein Diabetes mellitus einmal zusammen mit der Myotonia dystrophica auf, so handelt es sich wahrscheinlich um eine zufällige Kombination.

## Die Nebenschilddrüsen bei Myotonia dystrophica und Myotonia congenita.

Bei der Myotonia dystrophica werden die Epithelkörperchen im histologischen Schnitt meist normal gefunden (Berthold 13). Roos (86) fand bei der Sektion eines dystrophischen Myotonikers in den Epithelkörperchen vermehrt oxyphile Zellen mit pyknotischen Kernen.

Die Normalwerte für Calcium im Blutserum liegen nach Reifenstein (zit. nach Labhart "Klinik der Inneren Sekretion" 1957) zwischen 9 und 11 mg%, für Phosphor im Bereich zwischen 3,0 und 4,0 mg% und für die alkalische Serumphosphatase zwischen 3 und 10 King-Armstrong-Einheiten.

Die Serumwerte für Calcium, Phosphor und die alkalische Phosphatase sind bei den Patienten mit Myotonia dystrophica (Tab. 24) und Myotonia congenita (Tab. 27) normal. Die entsprechenden in der Literatur angegebenen Werte sind ebenfalls normal (Caughey, Brown 19).

## Besprechung der Ergebnisse

Da es sich bei der Myotonia dystrophica und Myotonia congenita sicher um zwei streng voneinander zu trennende Krankheitsbilder handelt (Curschmann 27, Thomasen 96, Boersner 14, Becker 8), sollen beide in diesem Abschnitt getrennt behandelt werden.

### Myotonia dystrophica

Die Myotonia dystrophica ist eine langsam fortschreitende Erkrankung, bei der weite Teile der quergestreiften Muskulatur von einem dystrophischen Prozeß befallen wird. Daneben machen sich bei den meisten Patienten weitere Symptome wie Myotonie, Katarakt, Knochenveränderungen und Zeichen eines unterfunktionierenden Endokriniums bemerkbar.

Am häufigsten beginnt die Myotonia dystrophica zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Aber auch Neuerkrankungen vor und nach diesem Zeitraum sind nicht selten (Tab. 1; Thomasen 96).

Das Symptom der Myotonie ist meist nur umschrieben in den Hand-, Unterarm-, Zungen- und Kaumuskeln nachweisbar (Tab. 2; Fleischer 33, Thomasen 96).

Von dem degenerativen Muskelprozeß sind an erster Stelle die Unterarm-, kleinen Hand- und die Gesichtsmuskeln sowie der Musculus sternocleidomastoideus befallen. Häufig erkranken auch die Fußheber und Zehenstrecker. Weniger regelmäßig dehnt sich die Dystrophie auf die Nacken-, Hals-, Schultergürtel-, Oberarm- und Rumpfmuskeln, kaum dagegen auf die Hüft-, Oberschenkel- und Wadenmuskeln aus (Tab. 2; Thomasen 96, Steinert 93). Die Blasen- und Mastdarmschließmuskeln sind kaum je gestört.

Veränderungen des knöchernen Schädels fallen bei einigen Kranken auf Schädelseiten- und Frontalaufnahmen auf. Häufig findet man eine, gegenüber dem Durchschnitt Gesunder, etwas kleine Sellaprofilfläche auf seitlichen Übersichtsaufnahmen des Schädels (Tab. 3; Jungmayr 54, Caughey 20, Hallen

42). Die knöcherne Brückenbildung am Sellaeingang tritt seltener auf (Tab. 3; Walton, Warrick 104, Jungmayr 54). Eine Beziehung zwischen medialer Sellaprofilfläche und Größe und Funktion der Hypophyse ist umstritten (Hallen 42, Bergerhoff 12). Es ist deshalb nicht möglich, von einer etwas kleinen Sellaprofilfläche auf eine verkleinerte Hypophyse zu schließen, wie es Caughey und Brown (19) annehmen. Nach Hallen deutet nur die knöcherne Überbrückung der Sella turcica auf eine kleine und unterfunktionierende Hypophyse hin. Hyperostosen des köchernen Schädeldaches konnten bei 2 Patienten gefunden werden. Nach anderen Autoren ist diese Erscheinung häufiger (Caughey 20, Hallen 42).

Die Katarakt gehört neben den Muskeldystrophien und der Hodenatrophie zu den wichtigsten Symptomen der Myotonia dystrophica. Sie kann das einzige Zeichen bei monosymptomatisch verlaufender Erkrankung sein. Theoretisch spielt sie bei der Erforschung der Stammbäume dystrophischer Myotoniker sowie bei der Unterscheidung der Myotonia dystrophica von der Myotonia congenita eine große Rolle (Franceschetti, Klein, Walthard 35). Unter der Spaltlampe konnte bei 19 unserer 24 Patienten eine Cataracta myotonica nachgewiesen werden (Tab. 4).

Ein weiteres häufiges Augensymptom ist die Erniedrigung des Augenbinnendrucks (Brand 16, Kuhn, Piesbergen 63), der auch bei einem Patienten des hiesigen Krankengutes niedrig gefunden wurde. Diese Störung ist wahrscheinlich endokrinologisch zu erklären.

Viele dystrophische Myotoniker nehmen sozial eine niedrige Stellung ein (Tab. 4; Thomasen 96). Eine intellektuell verminderte Leistungsfähigkeit und schwache Initiative zeichnet eine Reihe von Patienten aus (Tab. 4; Thomasen 96).

Der Erbgang der Myotonia dystrophica ist ein autosomal dominanter (Abb. 3, Tab. 5; Thomasen 96). Beide Geschlechter werden von der Erkrankung gleich häufig befallen (Thomasen). Genealogisch ist es oft so, daß in einer Familie praesenile und senile Katarakt auftreten und über einige Generationen weitervererbt werden bis in einer Generation das volle Syndrom

der Myotonia dystrophica ausbricht (Abb. 3). In einigen Stammbäumen lassen sich eine Anteposition (Abb. 3; Adie, Greenfield 2) und Progression (Tab. 5; Adams, Denny-Brown, Pearson 1) in der nächstfolgenden Generation nachweisen. Die Anteposition und Progression sind nach Thomasen (96) nicht bewiesen, weil es sich bei diesen beiden Phänomenen um eine Auslese handeln könnte, nämlich so, daß in der Elterngeneration die Früherkrankten nicht mehr zeugungsfähig sind.

Therapeutisch läßt sich die Myotonie am leichtesten mit Novocamid beeinflussen. ACTH und die Nebennierenrindenhormone heben bei vielen Kranken das Allgemeinbefinden und die Kraft der noch nicht geschädigten Muskeln und bessern die myotone Bewegungshemmung. Der dystrophische Muskelprozeß konnte mit dieser Behandlung nicht aufgehalten werden (Tab. 6; Shy, Brendler, Rabinovitch, McEachern 88, Shy, McEachern 89). Die Behandlung mit männlichen Geschlechtshormonen ist weniger erfolgreich (Tab. 6; Caughey, Brown 19, Coers 23, Kuhn, Staudinger 64). Über eine Besserung des Allgemeinbefindens und der körperlichen Leistungsfähigkeit unter dieser Behandlung berichtet ein Patient (Tab. 6). Ebenfalls über eine gute Wirkung der männlichen Geschlechtshormone schreiben Hesser, Langworthy, Vest (46), Nadler, Steiger, Troncelleti, Durant (75) und Horanyi, Hollo, Bekeny (49).

Wie schon in der Einleitung betont wurde das Endokrinium der Patienten besonders eingehend untersucht. Es wurden zunächst die histologischen Befunde der endokrinen Organe eines verstorbenen Patienten mit Myotonia dystrophica zusammen mit den in der Literatur beschriebenen besprochen. Dann wurde die Klinik und Funktionsdiagnostik der einzelnen endokrinen Organe anhand der bei unseren Patienten und den in der Literatur erhobenen Befunde behandelt.

Histologisch und funktionell ist das Pankreas bei dystrophischen Myotonikern nicht krankhaft verändert. Wie im Krankengut von Thomasen (96) waren bei unseren Patienten die Nüchternblutzuckerwerte normal. Die doppelte Blutzuckerbelastung nach

Staub und Traugott verlief bei vier Patienten unauffällig. Auch Caughey, Brown (19) und Jéquier (52) berichten über normale Glukosebelastungen bei dystrophischen Myotonikern. Wenn die Myotonia dystrophica und der Diabetes mellitus gemeinsam bei einzelnen Patienten auftreten, wie es von Jacobson, Schultz, Anderson (51), Franceschetti, Klein, Walthard (35), Stanbury, Goldsmith, Gillis (92) beschrieben wurde, so handelt es sich wahrscheinlich um eine zufällige Kombination zweier Krankheitsbilder.

Die Nebenschilddrüsen bieten histologisch keinen krankhaften Befund (Berthold 13). Der Teil des Blutchemismus, der von den Epithelkörperchen beeinflußt wird, das Calcium, der Phosphor und die alkalische Phosphatase, war bei unseren Patienten unauffällig. Caughey, Brown (19) und Thomasen (96) kamen bei ihren Patienten zu den gleichen Ergebnissen.
Die Ursache der Cataracta myotonica und des bei manchen Kranken nachweisbaren Chvostekschen Phänomens (3, 7, 12, 22) führt Rohrer ((85) auf Störungen der inneren Sekretion zurück. Jung (53) berichtet über 4 Fälle von Myotonia dystrophica mit Katarakt und Hypocalcämie und diskutiert einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen beiden Symptomen (Tetaniekatarakt). Faure-Beaulieu (31) beschreibt einen Fall mit Katarakt und Hypoparathyreoidismus mit niedrigem Serumcalcium und -phosphor und mißt diesem eine Bedeutung in der Pathogenese der Katarakt und der Myotonia dystrophica zu.
Es handelt sich bei den Kranken mit den Zeichen des Hypoparathyreoidismus um Einzelfälle. Das Chvosteksche Phänomen verbinden Mertens, Nowakowski (74) mit der Erkrankung der Gesichtsmuskulatur. Die Cataracta myotonica läßt sich in der Spaltlampe deutlich von einem Tetaniestar unterscheiden (Fleischer 33, Vogt 100, Sautter 87).

In den Untersuchungen über die Schilddrüse bei dystrophischen Myotonikern sind die Serumcholesterinwerte bei zwei Kranken erhöht, bei den übrigen normal. Die Cholesterinwerte in der Literatur werden ganz vereinzelt erhöht gefunden; sie liegen im allgemeinen im Bereiche der Norm.

Das eiweißgebundene Plasmajod ist bisher selten bestimmt worden. Die Angaben in der Literatur sind normal.

Zu den krankhaften Befunden der Schilddrüse bei dystrophischen Myotonikern gehören die histologischen Veränderungen. Berthold (13) fand die Schilddrüsen etwa bei einem Drittel der in der Literatur veröffentlichten Fälle histologisch verändert. Meist handelt es sich wie bei dem Patienten 8 um eine Kolloidstruma, seltener wurden Atrophien, Fibrosen und Zellinfiltrationen in den Schilddrüsen beschrieben.

Klinisch ist die Struma eine verhältnismäßig häufige Begleiterscheinung der Myotonia dystrophica (Thomasen 96). Schon Steinert (93) beschrieb bei 4 seiner 8 Patienten eine Schilddrüsenvergrößerung. Die Schilddrüse war bei 7 der hier untersuchten 24 Patienten vergrößert zu tasten.

Die Grundumsatzwerte sind bei vielen Kranken niedrig. Im hiesigen Krankengut sind die Unterschiede in dieser Richtung bei den männlichen und weiblichen Patienten gegenüber Kontrollpersonen signifikant. Nach Thomasen (96) liegt der durchschnittliche bei Kranken mit Myotonia dystrophica gefundene Wert des Grundumsatzes bei - 13 %. Hochgradige Erniedrigungen des Grundumsatzes, wie sie bei Hypothyreotikern gefunden werden, sind selten.
Holland, Hill (47) deuten diesen Hypometabilismus extrathyreoidal. Clarke, Shapiro, Monroe (22) glauben, daß er von der gestörten Muskelentwicklung und -funktion verursacht wird.

Während der Prüfung der spezifisch-dynamischen Eiweißstoffwechselwirkung kam es nach der Eiweißgabe bei drei Patienten zu einer paradoxen Stoffwechselsenkung. Diese läßt sich nicht allein mit einer Funktionsstörung der Schilddrüse erklären, sie weist auf eine zentrale Regulationsstörung des Hypophysenvorderlappens hin (Maas und Haase 68).

Im Radiojodstoffwechsel fanden sich bei 4 von 5 Patienten erhöhte 2-, 24- und 48-Stundenwerte der Radiojodaufnahme der Schilddrüse. Bei diesen 4 Patienten waren außerdem Strumen und niedrige Grundumsätze vorhanden. Nach Horst (50) sprechen diese Befunde für Jodfehlverwertungsstrumen. Die Schilddrüse

bei Jodfehlverwertung nimmt im Gegensatz zur hypothyreotischen gierig das Radiojod auf; sie kann aber nicht genügend Thyroxin und Trijodthyronin produzieren und an das Blut abgeben. Deshalb wird die Produktion des thyreotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens nicht gebremst, und die Schilddrüse wird hyperplastisch. Klinisch stellen sich die Zeichen einer Hypothyreose ein.
Es handelt sich bei dieser Jodfehlverwertungsstruma wahrscheinlich um einen Encymdefekt in der Synthese der Schilddrüsenhormone. Diese Tatsache ist bemerkenswert, weil man neuerdings auch die Ursache der Myotonia dystrophica in durch Genveränderungen verursachten Enzymdefekten sucht.
Benda, Maletskos, Hutchinson, Thomas (11) fanden bei 6 Männern die Radiojodaufnahme und -abgabe der Schilddrüse und das an Eiweiß gebundene Serumjod normal. Diese Autoren meinen, daß die in vielen Fällen von Myotonia dystrophica diffus vergrößerte Schilddrüse auf einem unternormalen Niveau arbeitet, das jedoch ausreicht, daß klinisch, biophysikalisch und biochemisch keine ausgeprägten Anzeichen einer Hypothyreose zu erkennen sind.

Die Ansprechbarkeit der Schilddrüse auf thyreotropes Hormon des Hypophysenvorderlappens (TSH), mit der man eine primäre (Schlechtes Ansprechen auf TSH) von einer sekundären (gutes Ansprechen auf TSH) Hypothyreose unterscheiden kann, prüften Geraud, Rascol, Ribaut (37) und Holland, Hill (47) bei je einem Patienten. In beiden Fällen antwortete die Schilddrüse auf die TSH-Gabe normal. Die ersteren erreichten nach TSH-Injektion ein Ansteigen der Radiojodaufnahme der Schilddrüse. Holland, Hill berichten an einem Patienten nach TSH-Gabe über ein geringes Ansteigen des Grundumsatzes, des Serumjods und der 24-Stunden Radiojodaufnahme der Schilddrüse.
Diese Angaben sprechen für eine sekundäre, hypophysäre Hypothyreose dieser beiden dystrophischen Myotoniker. Geraud, Rascol, Ribaut (37) meinen, ohne sich auf ihren Einzelbefund festzulegen, daß die bei der Curschmann-Steinertschen Erkrankung in vielen Fällen gefundenen Anzeichen einer Hypothyreose (niedriger Grundumsatz) nicht durch einfache Schilddrüsenatrophie hervorgerufen werden, sondern daß die Schilddrüse

auf TSH ansprechbar bleibt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß zwei Schilddrüsensymptome bei einer Vielzahl von dystrophischen Myotonikern vorhanden sind, eine Struma (histologisch und klinisch) und ein niedriger Grundumsatz. Wie oft eine Struma mit Jodfehlverwertung bei der Myotonia dystrophica ist, läßt sich aus den 4 hier gefundenen Fällen nicht sagen.

Die Hodenatrophie ist eines der konstantesten Symptome der Myotonia dystrophica. Histologisch finden sich mehr oder weniger hochgradig hyalinisierte Tubuli contorti (Patient 8). Die Leydigschen Zwischenzellen sind erhalten oder sogar vermehrt. Es handelt sich um eine primäre tubuläre Insuffizienz des Hodens.

Entsprechend dieser histologischen Befunde machen sich klinisch die Zeichen einer Tubulusunterfunktion bemerkbar; die Funktion der Leydig-Zellen ist erhalten. Die Untersuchungen von Ejakulaten und Hodenbiopsien fielen in diesem Sinne aus.

Die Gonadotropinausscheidung im Harn ist gewöhnlich bei primären Atrophien der Hodenkanälchen erhöht (Heller und Nelson 44). Im hiesigen Krankengut schieden 7 von 13 männlichen Patienten zu wenig Gonadotropine aus. Im Gegensatz dazu liegen die Werte aus der Literatur im Normalbereich oder sie sind erhöht. So könnte eine erniedrigte Gonadotropinausscheidung im Harn bei Patienten mit sicher nachgewiesener Hodenatrophie (3, 7; Tab. 16) auf einen unterfunktionierenden Hypophysenvorderlappen hinweisen.

Holland, Hill (47) verabreichten einem Patienten Choriongonadotropin (dieses enthält besonders LH). Durch diese Stimulation der Leydig-Zellen stiegen die 17-Ketosteroide im Urin an, die Ausscheidung der 17-OH-Corticosteroide blieb gleich. Kappas, Milhorat, Rhoads, Gallapher (56) erreichten mit dem gleichen Versuch bei 2 Patienten kein Ansteigen der 17-Ketosteroide im Urin.

An den weiblichen Keimdrüsen lassen sich histologisch keine

typischen Veränderungen finden. Klinisch deuten eine verspätet eintretende Menarche, Menstruationsunregelmäßigkeiten, häufige Aborte und Mammahypoplasien auf eine Unterfunktion der Ovarien hin. Die Gonadotropinausscheidung im Harn war bei 2 Patientinnen normal, bei einer etwas niedrig.

In histologischen Schnitten durch die Nebennierenrinde findet sich in den meisten Fällen von Myotonia dystrophica normales und hypertrophisches Rindengewebe fleckförmig neben dystrophischem und regressivem gelegen. Bei dem hiesigen Patienten 8 wurde eine gleichmäßige Atrophie der Nebennierenrinde gefunden.

Klinisch zeigen dystrophische Myotoniker eine Reihe von Symptomen, die auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde hinweisen. Beispiele sind die allgemeine Müdigkeit, Gewichtsabnahmen, niedrige Blutdruckwerte und Pulsfrequenzen. Wasserausscheidungsstörungen der Niere ließen sich im Volhard-Versuch bei 8 unserer Patienten feststellen. Der Robinson-Power-Kepler-Test fiel bei 3 von 15 untersuchten Patienten positiv aus. 3 Patienten zeigten eine erhöhte Insulinempfindlichkeit. Der Thorntest war bei einer Patientin positiv.

Die Serumelektrolyte Natrium und Kalium liegen gegenüber einer Gruppe von Kontrollpersonen im Durchschnitt höher.

Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide war bei einem Kranken (18) eindeutig erniedrigt, bei 12 anderen normal oder erhöht. In den Angaben der Literatur liegt die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin bei den meisten Patienten etwas unterhalb der unteren Grenze der Norm oder im Normalbereich. Extrem erniedrigte Ausscheidungen sind selten. Kuhn und Staudinger (64), die die 17-Ketosteroide und deren einzelne Fraktionen bei Myotonia dystrophica untersuchten, stellen fest, daß die Frage, ob bei männlichen Patienten in den Gonaden zu wenig Androgene gebildet werden, nicht beantwortet werden kann.

Die Harncorticoide nach Heard und Sobel waren bei 2 Männern erhöht und bei einem erniedrigt. Nach der Methode von Porter und Silber scheiden 4 von 5 Patienten vermindert konjugierte 17-OH-Corticosteroide aus.

Diese eine Nebennierenrindeninsuffizienz andeutenden Symptome treten bei den meisten Patienten vereinzelt auf, bei 18 und 24 aber gehäuft, so daß man bei diesen klinisch sicher an eine Unterfunktion der Nebennierenrinde denken kann.

Zwischen Schilddrüse und Nebennierenrinde bestehen Wechselbeziehungen insofern, daß nur bei Euthyreose die Nebennierenrinde gesund funktionieren kann. Bei einer Hypothyreose besteht gleichzeitig eine Nebennierenrindeninsuffizienz, bei der die Urinsteroide vermindert sind und die Stimulationsmöglichkeit der Nebennierenrinde durch ACTH herabgesetzt ist. Da man als eindeutig häufige Symptome bei dystrophischen Myotonikern nur eine Struma und einen niedrigen Grundumsatz findet, wird man die Möglichkeit einer Beeinflussung der Nebennierenrinde durch die Schilddrüse in diesem Sinne ausschließen können.

Geraud, Rascol, Ribaut, Bes, Doumerc (37) und Holland, Hill (47) stimulierten die Nebennierenrinde bei je einem Patienten mit ACTH und fanden, daß sie in beiden Fällen normal ansprach. Nach der ACTH-Gabe wurden die 17-Ketosteroide und die 17-OH-Corticosteroide vermehrt im Urin ausgeschieden. Kappas, Milhorat, Rhoads, Gallapher (56) berichten dagegen von 2 Patienten, bei denen die Empfindlichkeit der Nebennierenrinde auf ACTH erniedrigt war. Diese Autoren denken deshalb an die Möglichkeit einer Hypophysenvorderlappenunterfunktion , so daß die Nebennierenrinde infolge sekundärer Rückbildung nicht entaprechend mit erhöhter Hormonproduktion auf ACTH-Stimulation antworten kann.

Histologisch fand sich bisher in keinem der autoptisch untersuchten Fälle von Myotonia dystrophica ein so hochgradiger Schwund der Nebennierenrinde wie man ihn beim Morbus Addison findet. Deshalb ist es wahrscheinlich, daß die Nebennierenrinde bei Myotonia dystrophica stets auf ACTH anspricht. Das Nebennierenrindensyndrom bei Myotonia dystrophica gleicht deshalb wie bei anderen, schweren, akuten und chronischen Krankheiten mehr einer rein funktionellen Nebennierenrindeninsuffizienz als einem Morbus Addison.

Von 30 in der Literatur über Myotonia dystrophica histologisch

untersuchten Hypophysen waren nach den Angaben Bertholds (13) 8 sicher pathologisch verändert. Diese Hypophysen zeigten unterschiedliche Befunde. Bei dem verstorbenen Patienten 8 fand sich ein hyperaemischer Hypophysenvorderlappen mit zahlreichen Follikeln, die mit eingedicktem Sekret angefüllt waren.

Klinisch lassen Symptome wie Abmagerung, Athenie, niedriger Grundumsatz und Veränderungen an den männlichen und weiblichen Keimdrüsen an die Simmondsche Erkrankung denken. Ebenso deuten die in manchen Fällen niedrige Gonadotropinausscheidung im Harn, eine mangelnde spezifisch-dynamische Eiweißwirkung und bei einigen Patienten aus der Literatur gutes Ansprechen der Schilddrüse auf TSH, der Nebennierenrinde auf ACTH und die in einigen Fällen unterdurchschnittlich kleinen Sellae turcicae eine Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens an.

Eindeutige Zeichen einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz lassen sich bei den hiesigen dystrophischen Myotonikern nicht nachweisen. Vorsichtig könnte man vielleicht auch hier von einem funktionellen Hypopituitarismus bei einer schweren Allgemeinerkrankung sprechen.

Es könnte sich bei den endokrinen Störungen und den fortschreitenden Muskeldegenerationen um zwei parallele Syndrome im Krankheitsbild der Myotonia dystrophica handeln, die sich gegenseitig ungünstig beeinflussen. Ihre gemeinsame Genese könnten Enzymstörungen sein. Stich (94) nimmt an, daß es sich bei der Myotonia dystrophica um eine angeborene Stoffwechselerkrankung handeln könnte, bei der eine Genstörung eine mangelhafte Entwicklung bestimmter Enzyme zur Folge hat, die z.B. für den Muskelstoffwechsel erforderlich sind. Bei ihrem Ausfall entwickeln sich die Muskeldystrophien. Die bisher durchgeführten Fermentbestimmungen (Transaminase, Aldolase) im Blutserum bei dystrophischen Myotonikern waren normal (Abderhalden in "Klinische Enzymologie" 1958).

Myotonia congenita

Im Gegensatz zur Myotonia dystrophica ist die Myotonia congenita eine reine Muskelerkrankung.

Sie beginnt meist im frühen Kindesalter, aber auch erst zwischen 10 und 20 Jahren (Tab. 7; Thomasen 96).

Der Verlauf der Myotonia congenita ist verschieden. Die Symptomatik kann gleichförmig über Jahre bestehen, allmählich zunehmen oder wellenförmig verlaufen. Die Myotonie kann sich in den Reifejahren ändern. Äußere Faktoren,wie große körperliche Anstrengungen, Wärme und Kälte, können sie beeinflussen.

Die Myotonie ist bei den meisten Patienten in allen quergestreiften Muskeln nachweisbar. Die Funktion der Schlund-, Kehlkopf-, Blasenschließ- und Mastdarmschließmuskeln ist bei den Kranken erhalten. Es ist nicht bekannt, ob es myotone Funktionsstörungen in der glatten Muskulatur gibt.

Auf Röntgenübersichtsaufnahmen des Schädels erschien die Sellagröße in allen Fällen normal, die Sinus waren normal entwickelt und eine Hyperostosis cranii interna konnte bei keinem Patienten gefunden werden.

Die Spaltlampenuntersuchung der Linse ergab in keinem der 16 Fälle eine Katarakt. Sozial und psychisch gleichen die Patienten mit Myotonia congenita Normalpersonen.

Die Myotonia congenita wird als regelmäßig dominanter Faktor übertragen (Tab. 10, Abb. 5; Thomsen 97, Thomasen 96).

Die therapeutisch wirksamsten Mittel sind das Novocamid, Kationenaustauscher, das ACTH und die Nebennierenrindenhormone. Die meisten Patienten kann man damit weitgehend erscheinungsfrei halten.

Bei der Untersuchung des endokrinen Systems erschienen die Funktionen der Schilddrüse, der männlichen und weiblichen Keimdrüsen und der Hypophyse normal. Als Anzeichen einer gestörten Funktion der Nebennierenrinde können möglicherweise die verzögerte Wasserausscheidung im Volhard-Versuch, der positive RPK-Test bei einem Patienten und die erniedrigte 17-Ketosteroidausscheidung des Patienten 32 gelten.

## Zusammenfassung

1. Von 1947 bis 1960 wurden an der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf 24 Patienten mit Myotonia dystrophica und 16 mit Myotonia congenita beobachtet.

2. Diese Patienten sind klinisch und besonders endokrinologisch eingehend untersucht worden. Die Ergebnisse sind in dieser Arbeit anhand der Literatur ausgewertet worden.

   a. Die Erbgänge der Myotonia dystrophica und Myotonia congenita sind autosomal dominant.

   b. Häufigster Erkrankungsbeginn bei der Myotonia dystrophica zwischen 20 und 30 Jahren, bei der Myotonia congenita im frühen Kindesalter.

   c. Der Verlauf der Myotonia dystrophica ist langsam fortschreitend, bei der Myotonia congenita wechselhaft, entweder bleiben die myotonen Beschwerden über Jahre gleich, nehmen zu oder verlaufen wellenförmig.

   d. Die Myotonie ist bei dystrophischen Myotonikern nur in einzelnen Muskelgruppen, besonders den Hand-, Unterarm- und Zungenmuskeln nachweisbar; bei der Myotonia congenita findet sie sich in allen quergestreiften Muskeln.

   e. Der degenerative Muskelprozess macht sich bei der Myotonia dystrophica besonders in den Unterarm-, kleinen Hand- und Gesichtsmuskeln, sowie im Musculus sternocleidomastoideus und in den Fußhebern und Zehenstreckern bemerkbar.

   f. Als Knochenveränderungen finden sich bei der Myotonia dystrophica in einem Teil der Fälle kleine Sellae turcicae und Hyperostosen des knöchernen Schädeldachs.

   g. Die Spaltlampenuntersuchung deckte bei 19 unserer 24 Patienten mit Myotonia dystrophica eine Katarakt auf. Bei den Patienten mit Myotonia congenita war eine Katarakt in keinem Falle nachweisbar.

h. Therapie der Myotonia dystrophca: Novocamid, ACTH, Nebennierenrindenhormone, männliche Geschlechtshormone; der Myotonia congenita: Novocamid, Kationenaustauscher, ACTH, Nebennierenrindenhormone.

3. Bei der Myotonia congenita ließen sich keine Störungen im Endokrinium feststellen.

4. Bei der Myotonia dystrophica deuten eine Reihe von Symptomen auf ein gestörtes Endokrinium hin.

   a. Das Pankreas und die Nebenschilddrüsen zeigen sich bei den hiesigen Patienten unauffällig.

   b. Bei den häufig gefundenen Schilddrüsenvergrößerungen handelt es sich histologisch meist um Kolloidstrumen. Klinisch besonders auffallende Symptome sind die Struma (bei 7 von 24 Patienten), ein im Durchschnitt gegenüber Gesunden signifikant niedriger Grundumsatz und bei 4 von 5 untersuchten Patienten auf eine Jodfehlverwertungsstruma hinweisende Radiojodstoffwechselbefunde.

   c. Bei der Hodenatrophie handelt es sich um eine primäre tubuläre Insuffizienz.

   d. Eine Ovarialinsuffizienz wird durch die Symptome einer verspäteten Menarche, von Menstruationsunregelmäßigkeiten und Aborten deutlich. Während einer Schwangerschaft können sich die Muskelsymptome verschlimmern.

   e. In den Nebennieren fallen histologisch dystrophische Rindenveränderungen auf.
   Klinisch lassen schlechtes Allgemeinbefinden, Gewichtsabnahme, niedriger Blutdruck, eine verminderte Wasserausscheidung im Volhard-Versuch auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde schließen. Der RPK-Test war in 3 Fällen, der Thorn-Test in einem Falle positiv. Drei Patienten zeigten sich bei der Insulinbelastung überempfindlich.
   Diese Symptome treten bei den meisten Patienten vereinzelt auf. Bei dem Patienten 18 kamen schlechtes Allgemeinbefinden, Gewichtsabnahme, niedriger Blutdruck, verzögerte Wasserausscheidung durch die Nieren, eine

Überempfindlichkeit gegenüber Insulin, eine niedrige Ausscheidung der 17-Ketosteroide und bei der Patientin 24 die gleichen Symptome zusammen mit positiven RPK- und Thorn-Tests gemeinsam vor.
Die 17-Ketosteroide liegen bei den in der Literatur angegebenen Fällen meist etwas unterhalb der unteren Grenze der Norm oder im Normalbereich. 6 Patienten des hiesigen Krankengutes schieden vermehrt 17-Ketosteroide im Urin aus.
Vier Patienten scheiden vermindert konjugierte 17-OH-Corticosteroide im Urin aus.

f. Im Hypophysenvorderlappen fielen pathologisch-histologisch in einem hiesigen Sektionsfall zahlreiche mit eingedicktem Sekret angefüllte Follikel auf.
Die Gonadotropinausscheidung war bei 8 von 16 Patienten erniedrigt. In der Literatur werden für die Gonadotropinausscheidung im Urin in der Mehrzahl normale, aber auch erhöhte und erniedrigte Werte angegeben.
Symptome wie Abmagerung, Asthenie, niedriger Grundumsatz, Veränderungen an den männlichen und weiblichen Keimdrüsen und kleine Sellae turcicae lassen an eine Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens denken.

5. Es wird vermutet, daß es sich bei den endokrinen Störungen und Muskelatrophien im Krankheitsbild der Myotonia dystrophica um parallel verlaufende Syndrome handelt.

6. Nach unseren heutigen Vorstellungen läßt sich aetiologisch annehmen, daß es sich bei der Myotonia dystrophica um eine angeborene Stoffwechselkrankheit handelt, bei der es aufgrund einer Genstörung zu einer mangelhaften Ausbildung bestimmter Enzyme kommt. Hinreichende Beweise für eine solche Hypothese liegen noch nicht vor.

## Literaturverzeichnis

(Die im folgenden vor den Veröffentlichungen stehenden Ordnungszahlen sind in der Arbeit hinter den Autorennamen angegeben worden.)


1. Adams, RD; Denny-Brown, D; Pearson, CM: Diseases of Muscle. Paul B. Hoeber, Inc., 1953.

2. Adie, W.J.; Greenfield, J.G.: Dystrophia Myotonica (Myotonia Atrophica). Brain 46, 73, (1923).

3. Alexandridis, D.; Apostolakis, M.; Voigt, K.D.: Comparative studies on methods of assay for a routine, clinical Gonadotrophin determination in human urine. Acta Endocrinol. 29, 537-49, (1958).

4. Barris, R.W.; Strassman, H.D.: Effects of Cortisone in Myotonia Atrophca. Neurology 2:6, 496-500, Nov.-Dec. 1952.

5. Batten, F.E.; Gibb, H.P.: Myotonia Atrophca. Brain 32, 187-205, (1909).

6. Bauer, H.: Zur Bedeutung der Serumlipide bei cerebralen Gefäßprozessen. Deutsche Ztschr. f. Nervenh. 180, 216-34, (1960).

7. Becker, Fr.: Ein Beitrag zur Symptomatologie und Pathogenese der Dystrophia myotonica. Deutsche Ztsch. f. Nervenh. 168, 52-67, (1952).

8. Becker, P.E.: Zur Frage der Heterogenie der erblichen Myotonien. Nervenarzt 28 (10), 455-60, (20.Okt.1957).

9. Benaim, S.; Worster-Drought, C.: Dystrophia Myotonica with Myotonia of the Diaphragm causing Pulmonary Hypoventilation with Anoxaemia and Secondary Polycythaemia. Med. Illust., London 8:3, 221-6, (Mar. 1954).

10. Benda, C.E.; Bixby, E.M.: Urinary Excretion of 17-Ketosteroids in Various Conditions of Oligophrenia correlated with some Autopsy Observations. J. Clin. Endocrinol. 7: 503, (1947).

11. Benda, C.E.; Myletskos, C.J.; Hutchinson, J.C.; Thomas, E.B.: Studies of Thyrxoid Function in Myotonia dystrophica. Am. J. M. Sc. 228 (6), 668-72, (Dec. 1954).

12. Bergerhoff, W.: Über röntgenologische Sellamessungen. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und Nuklearmedizin 85, Heft 6, 695-708, (Dec. 1956).

13. Berthold, H.: Zur pathologischen Anatomie der Dystrophia myotonica (Curschmann-Steinert). Deutsche Ztsch. f. Nervenh. 178 (4), 394-412, (1958).

14. Boersner, W.: Beitrag zum Krankheitsbild der dystrophischen Myotonie. Confina neurologica 12, 1-44, (1952).

15. Bondin, G.; Barbizet,J.; Leprat, J.: Maladie de Steinert. Étude Clinique et Biologique de 5 Membres d'une même Famille. Sem. hôp. Paris, 31, (1), 19-26, (2. Jan. 1955).

16. Brand, J.: Intraokulare Hypotonie bei Myotonikern. Ophthalmologica, Basel 129 (2), 81-88, (Febr. 1955).

17. Bunge, R.G.; Bradbury, J.T.: Newer Concepts of the Klinefelter Syndrome. J. Urol. (Baltimore) 76, 758-65, (1956).

18. Carstens, M.: Die Selladiagnostik. Fortschritte Röntgenstrahlen 71, 257, (1949).

19. Caughey, J.E.;Brown, J.: Dystrophia Myotonica: an Endocrine Study. Quart. J. Med. 19, 303-318, (1950).

20. Caughey, J.E.: Bone Changes in the Skull in Dystrophia Myotonica. J. Bone Surg. Brit. 34-B, 343-51, (Aug. 1952).

21. Caughey, J.E.: Hypogonadism and Pituitary Tumours; Report of a Case of Dystrophia Myotonica with Hypogonadism and Acromegaly. N. Zealand M. J. 57 (321), 482-6, (Oct. 1958).

22. Clarke, B.G.; Shapiro, S.; Monroe, R.G.: Myotonia Atrophica with Testicular Atrophy: Urinary Excretion of Interstitial-Cell-Stimulating (Luteinizing) Hormone, Androgens and 17-Ketosteroids. J. Clin. Endocrinol. Metab. 16 (9), 1235-44, (Sept. 1956).

23. Coers, C.: La Dystrophie Myotonique; Etude Clinique et Electromyographique et Histologique de quatre Cas. Acta clin. belg. 7:5, 407-44, (Sept.-Oct. 1952).

24. Curschmann, H.: Über familiäre atrophische Myotonie. Deutsche Ztsch. f. Nervenh. 45, 161, (1912).

25. Curschmann, H.: Beobachtungen und Untersuchungen bei atrophischer Myotonie. Deutsche Ztsch. f. Nervenh. 53, 114, (1915).

26. Curschmann, H.: Zur Nosologie und Symptomatologie der myotonischen Dystrophie. Dtsch. Archiv f. klin. Med. 149, 129, (1925).

27. Curschmann, H.: Myotonische Dystrophie. Bumke und Foerster: Handbuch der Neurologie Band 16, S. 465, Berlin 1936.

28. Davis, H.A.: Pregnancy in Myotonica dystrophica. J. Obst. Gyn. Brit. Empire 65 (3), 479-80, (June 1958).

29. Derbolowsky, U.: Das geistige Quantitativproblem in der Medizin und die mechanisierte Dokumentation als Lösungsversuch. (Über die Verwendung von Lochkarten in der Medizin). Klin. Wschr. 31, 825-31, (1953).

30. Esen, F.M.; Raskin, M.: Myotonia dystrophica; Report of 4 Cases with Post-mortem Findings in three. Arch. Pediat., N.Y. 74 (10), 384-97, (Oct. 1957).

31. Faure-Beaulieu, M.: Dystrophie Myotonique et Insuffisance Parathyroidienne. Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp. de Paris 3 (46), 534-5, (1930).

32. Fleischer, B.: Über Myotonia atrophicans und Katarakt. Ber. über die Vers. d. ophthalm. Ges. 40, 441, (1916).

33. Fleischer, B.: Über myotonische Dystrophie mit Katarakt. (Eine hereditäre, familiäre Degeneration). Arch. f. Ophth. 96, 91-133, 1918.

34. Franceschetti, A.; Mach, R.S.: La Dystrophie Myotonique ou Maladie de Steinert. (Importance de la Cataracte et des Troubles du Metabolisme. Effets Thérapeutique de la Vitamine E). Helvet. med. Acta 11, 887, (1944).

35. Franceschetti, A.; Klein, D.; Walthard, K.M.: Klinisch genealogische Untersuchungen über drei Fälle von Myotonia congenita (Thomsen) und 8 neue Fälle von Dystrophia myotonica (Steinert-Batten) unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose der beiden Krankheitsformen. Schweiz. Arch. Neur. 60 , 48-79, (1947) und 61, 151-202, (1948).

36. Garai, O.: The Treatment of Dystrophia Myotonica with ACTH. J. Neurol. Neurosurg., Psychiat. 17:1, 83-86, (Feb. 1954).

37. Geraud, J.; Rascol, A.; Ribaut, L.; Bes, A.; Doumerc, M.: Trouble Thyroidiens au Cours de la Myotonie Atrophique. Toulouse méd. 56, (7), 439-45, (July 1955).

38. Geschwind, N.; Simpson, J.: Procaine Amide in the Treatment of Myotonia. Brain, Lond. 78 (1), 81-91, (1955).

39. Glazer, G.H.; Merrit, H.H.: Effects of Corticotropin (ACTH) and Cortisone on Disorders of the Nervous System. J. A. M. A. 148, 898-904, (Mar. 15, 1952).

40. Göslich, H.; Mylius, K.: Augensymptome bei Myopathien. Klin. Mbl. Augenh. 126 (2), 165-70, (1955).

41. Grüttner, R.; Mertens, H.G.: Über eine erfolgreiche Behandlung der Myotonia congenita (Thomsen) mit Kationenaustauschern. Klin. Wschr. 31 (35-36), 868-69, (Sept. 1953).

42. Hallen, O.: Über Schädelveränderungen bei der myotonischen Dystrophie. Dt. Zschr. Nervenh. 172 (6), 467-81, (1955).

43. Heard, R.D.H.; Sobel, H.: A Colorimetric Method for the Estimation of Reducing Steroids. J. of Biol. Chem. 165, 687, (1946).

44. Heller, C.G.; Nelson, W.O.: Classification of Male Hypogonadism and a Discussion of the Pathologic Physiology, Diagnosis and Treatment. J. Clin. Endocrinol. 7, 345-366, (1948).

45. Heni, F.: Die primäre Atrophie der Keimdrüsen des Mannes. Klin. Wschr. 30, 741, (1952).

46. Hesser, F.H.; Langworthy, O.R.; Vest, S.A.: Muscle Strength in Myotonia Dystrophica (Dystrophia Myotonica) improved by Testosterone propionate. Endocrinology 26, 241-43,1940.

47. Holland, C.M.Jr.; Hill, S.R.Jr.: Myotonia Dystrophica: Report of six Cases in one Family, with an Analysis of Metabolic Defects. Ann. Int. M. 44 (4), 738-53, (1956).

48. Holtorff, A.F. and Koch, F.C.: The Colorimetric Estimation of 17-Ketosteroids and their Application to Urine Extracts. J. of Biol. Chem. 135, 377, (1940).

49. Horányi, M.; Holló, J.; Bekény, G.: Myotonische Dystrophie unter besonderer Berücksichtigung des Stickstoffmetabolismus nach Behandlung mit Methylandrostendiol. Psychiatria, Basel 133 (3), 137-51, (Mar. 1957).

50. Horst, W.: Klinische Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen. Schinz, Strahlenbiologie, Ergebnisse 1952-58, Thieme-Verlag, Stuttgart. S. 786-930.

51. Jacobson, W.E.; Schultz, A.L.; Anderson, J.: Endocrine Studies in 8 Paients with Dystrophia Myotonica. J. Clin. Endocrin. 15, 801, (1955).

52. Jéquier, M.: Dystrophie Myotonique et Hyperostose Cranienne. Schweiz. med. Wschr. 80, 593, (1950).

53. Jung, A.: L'Hypocalcémie dans quatre cas de Dystrophie myotonique avec cataracte. Compte Rendus Hebdomadaire de la Société de Biologie.104, 101, (1930), Paris.

54. Jungmayr, L.: Myotonische Dystrophie und Sellaveränderungen. Klin. Wschr. 1951, 205-208.

55. Kappas, A.; Milhorat, A.T.; Rhoads, C.P.; Gallapher, T.F.: A Study of Adrenocortical and Testicular Physiology in Dynstrophia Myotonica. A Preliminary Report. Am. J. Phys. Med. 34 (1), 303-8, (Feb. 1955).

57. Klinefelter, H.F.; Reifenstein, E.C.; Albright, F.: Syndrome characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism and increased Excretion of Follicle Stimulating Hormone. J. Clin. Endocrin. Metab. 2, 615-27, (1942).

58. Klinefelter, H.F.jr.; Albright, F.; Griswold, G.C.: Experience with a Quantitative Test for Normal or Decreased Amounts of Follicle Stimulating Hormone in the Urine in Endocrinological Diagnosis. J. Clin. Endocrinol. 3, 529-44, (1943).

59. Koch, E.; Taubert, M.; Wachtel, H.J.: Symptomatologie und Erbgang der myotonen Dystrophie. Medizinische 40, 1421-29, (Oct. 1956).

60. Kovacs, A.: Untersuchungen über die Sellagröße nach Haas bei Kindern und Erwachsenen. Fortschritte Röntgenstrahlen 50, (1934).

61. Kuhn, E.; Holldack, K.: Hypoglykämie bei dystrophischer Myotonie und ihre Behandlung. Deut. Med. Wschr. 77, (15), 457-59, (11. Apr. 1952).

62. Kuhn, E.; Hienz, H.A.: Zellkernmorphologische Geschlechtserkennung bei myotonischer Dystrophie. Klin. Wschr. 37, (7), 403-4, (1. Apr. 1959).

63. Kuhn, E; Piesbergen, H.J.: Hypotension des Bulbus und Katarakt bei myotonischer Dystrophie. Klin. Mbl. Augenhlk. 130 (3), 329-35, (1957).

64. Kuhn, E.; Staudinger, H.J.: 17-Ketosteroide und ihre Fraktionen bei myotonischer Dystrophie. Klin. Wschr. 38 (7), 327-31, (Apr. 1960).

65. Leyburn, P.; Walton, J.N.: The Treatment of Myotonia: a controlled clinical trial. Brain, Ond. 82 (1), 81-91, (Mar. 1959).

66. Liversedge, L.A.; Newman, M.J.; The Treatment of Myotonia. Brain, Lond. 79, (3), 395-413, (Sept. 1956).

67. Maas, O.: Observations on Dystrophia Myotonica. Brain, Lond. 60, 498-524, (1937).

68. Maas, O.; Haase, E.: Zur Bedeutung der innersekretorischen Störungen bei der Dystrophia myotonica. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 111, 223, (1927).

68. Maas, O.; Paterson, A.S.: Genetic and familial Aspects of Dystrophia Myotonica. Brain, Lond. 66, 55-86, (1943).

69. Maas, O.; Paterson, A.S.: Dystrophia Myotonica as a generalised Disease. Mschr. Psychiatr., Basel 113, 79-99, (1947).

70. Maas, O.; Zondek, H.: Untersuchungsbefund an einem Fall von Dystrophia myotonica. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 59, 322, (1920).

71. Marshall, J.; Thomas, P.K.: The Nuclear Sex-Chromatin Pattern in Dystrophia Myotonica. Lancet, Lond. 2 (7058), 1209, (Dec. 1958).

72. Martin, J.R.; Pattee, C.J.: Dystrophia Myotonica- a Metabolic Study. Canad. M. Ass. J. 70 (1), 72-75, (1954).

73. Mertens, H.G.; Grüttner, R.: Untersuchungen zur Pathophysiologie und Therapie der Myotonien unter besonderer Berücksichtigung des Elektrolythaushaltes. Klin. Wschr. 33, (25-26), 593-602, (1. Juli 1955).

74. Mertens, H.G.; Nowakowski, H.: Die endokrinen Drüsen bei Myotonien. Dtsch. Ztschr. Nervenh. 172, 128-66, (1954).

75. Nadler, C.S.; Steiger, W.A.; Troncelleti, M.; Durant, T.M.: Dystrophia Myotonica, with special Reference to Endocrine Function. (Klinefelter's Syndrome). J. Clin. Endocrinol. 10, 630, (1950).

76. Naegeli: Über Myotonia atrophica, speziell über die Symptome und die Pathogenese der Krankheit nach 22 eigenen Fällen. München. med. Wschr. 64, 1631, (1917).

77. Nissen, K.: Beiträge zur Kenntnis der Thomsenschen Krankheit (Myotonia congenita) mit besonderer Berücksichtigung des hereditären Moments und seine Beziehungen zu den Mendelschen Vererbungsregeln. Ztschr. f. klin. Med. 97, 58, (1923).

78. Nissen, K.: Über den Erbgang der Myotonia congenita. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. inn. Med. 46, 108, (1934).

79. Nissen, H.H.: Mineralcorticoid- und ACTH-Wirkung auf die Myotonia congenita (Thomsen). Klin. Wschr. 33 (25-26), 623-24, (1.Juli 1955).

80. Oswald, A.: Myopathien und innere Sekretion. Schweiz. med. Wschr. 69, 1020-1022, (1939).

81. Pachomov, N.; Caughey, J.E.: Dystrophia Myotonica- Death under Pentothal Anaesthesia. Australas. Ann. M. 7, (2), 159-62, (May 1958).

82. Ravin, A.: Myotonia. Medicine 18, 443-503, (1939).

83. Ravin, A.; Waring, J.J.: Studies in Dystrophia Myotonica. IV. Myotonia: its Nature and Occurence. Ann. Int. Med. 13, 1174-1183, (1940).

84. McRobble, D.S.; Friedlander, W.J.: Treatment of Myotonia with Procainamide. A.M.A. Arch. Neur. Psychiat. 78 (5), 473-475, (Nov. 1957).

85. Rohrer, K.: Über Myotonia atrophica (Dystrophia myotonica). Dtsch. Ztschr. Nervenh. 55, 242-304, (1916).

86. Roos, B.: Zur pathologischen Histologie der endokrinen Organe bei Dystrophia myotonica Steinert: Abgrenzung gegen das echte Klinefelter-Syndrom. Schweiz. med. Wschr. 87 (22), 672-76, (1. Juni 1957).

87. Sautter, H.: Myotonie und Cataracta myotonica. Graefes Arch. Ophthalm. 143, 1-26, (1941).

88. Shy, G.M.; Brendler, S.; Rabinovitch, R.; McEachern, D.: Effects of Cortisone in certain neuromuscular Disorders. J. Amer. med. Ass. 144, 1353, (1950).

89. Shy, G.M.; McEachern, D.: Further Studies of the Effects of Cortisone and ACTH on Neurological Disorders. Brain, Lond. 74, 354, (1951).

90. Siebenmann, R.: Die Gonadendysgenesien: Klinefelter-Syndrom, Turner-Syndrom und echter Hermaphroditismus. Virchows Arch. path. Anat. 331, 417-40, (1958).

91. Silber, R.H.; Porter, C.C.: The Determination of 17,21-Dihydroxy-20-Ketosteroids in Urine and Plasma. J. biol. Chem. 210, 923, (1954).

92. Stanbury, J.B.; Goldsmith, R.R.; Gillis, M.: Myotonic Dystrophy associated with Thyroid Disease. J. Clin. Endocrin. Metab. 14 (11), 1437-43, (Nov. 1954).

93. Steinert, H.: Myopathologische Beiträge I. Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwundes der Myotoniker. Dtsch. Ztschr. f. Nervenh. 37, 58-104,(1909).

94. Stich, W.: Angeborene Stoffwechselstörungen und Stoffwechselkrankheiten. Der Internist 1 (7), 299-308, (1960).

95. Taubert, W.: Über die hypophysären Gonadotropine und die Bedeutung ihrer Bestimmung für die Diagnostik endokriner Störungen. Medizinische 17, 649-52, (Apr. 1956).

96. Thomasen, E.: Myotonia (Thomsen's Disease, Paramyotonia, Dystrophia Myotonica). Diss. med. Kopenhagen 1948,

97. Thomsen, J.: Tonische Krämpfe in willkürlich bewegten Muskeln in Folge von ererbter psychischer Disposition. (Ataxia muscularis ?). Arch. f. Psychiat. 6, 702-718, (1875-76).

98. Thomsen, J.: Nachträgliche Bemerkungen über die Myotonia congenita (Strümpell), Thomsen'sche Krankheit (Westphal). Arch. f. Psychiat. 24, 918, (1892).

99. Tompkins, V.; Lascelles, R.G.; McKinney, B.: The Relief of Myotonia by the Use of a Potassium-Binding Resin. J. Neur., Lond. 22 (1), 50-56, (Feb. 1959).

100. Vogt, A.: Die Katarakt bei Myotonischer Dystrophie. Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges, II. Teil, S. 559-65, Berlin-Springer 1931.

101. Voigt, K.D.; Oriol-Bosch, A.; Tamm, J.: Untersuchungen über den Einfluß einer intravenösen ACTH-Infusion auf die Plasma- und Urinsteroide von behandelten und unbehandelten Patienten mit Cushing-Syndrom. Klin. Wschr. 38 (5), 206, (1960).

102. Voigt, K.D.; Schroeder, W.; Beckmann, J.; Rosenkilde, H.: Untersuchungen zur Ausscheidung von 17-Ketosteroiden und Coricoiden bei Gesunden und unter pathologsichen Bedingungen. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 202, 1-25, (1955).

103. Walton, J.N.; Nattrass, F.J.: On the Classification, Natural History an Treatment of the Myopathies. Brain, Lond. 77 (2), 169-231, (June 1954).

104. Walton, J.N.; Warrick, C.K.: Osseous Changes in Myopathy. Brit. J. Radiol. 27 (313), 1-15, (Jan. 1954).

105. Waring, J.J.; Ravin, A.; Walker, C.E.: Studies in Dystrophia Myotonica; II. Clinical Features and Treatment. Arch. Int. Med. 65, 763-799, (1940).

106. Weil, A.; Keschner, M.: Ein Beitrag zur Klinik und Pathologie der Dystrophia myotonica. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 108, 687, (1927).

107. Wrage, I.; Mertens, H.G.: Zur pathologischen Anatomie und Pathophysiologie der endokrinen Organe bei dystrophischer Myotonie. Frankfurter Ztschr. f. Pathologie 66, 376-89, (1955).

108. Wyss, F.: Dystrophia myotonica und Klinefelter-Syndrom. Helvet. med. acta 23 (4-5), 578-85, (Nov. 1956).

109. Ziegler, D.K.; Rogoff, J.: Rar Variant of Myotonia Atrophica- Clinical and Electromyographic Study of a Family. Brain, Lond. 79, 349-57, (June 1956).

110. Zimmermann, W.: Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre Anwendung zur quantitativen und colorimetrischen Bestimmung. Z. physiol. Chem. 233, 257, (1935).

111. Pateisky, K.: Die symptomatische Behandlung der Myotonien mit intravenös verabreichten lokalanästhetischen Mitteln (Procain und Panthesin). Wien. Ztschr. Nervenh. 15 (1-4), 214-23, (1958).

112. Steinert, H.: Ein neuer Fall von atrophischer Myotonie. Ein Nachtrag zu meiner Arbeit in Bd. 37 dieser Zeitschrift. Dtsch. Ztschr. Nervenh. 39, 168, (1910).

113. Imre, J.: Zusammenhänge zwischen Geschlechtsdrüsen und Augenerkrankungen. Klin Mbl. Augenhlk. 98, 682, (1937).

Lehrbücher

1. Abderhalden, R.: Klinische Enzymologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1958.

2. Labhart, A.: Klinik der Inneren Sekretion. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

3. Verschuer, O. Freiherr v.: Genetik des Menschen. Urban und Schwarzenberg. München-Berlin 1959.

4. Documenta Geigy Scientific Tables. (Fifth Edition 1956).

Inhaltsverzeichnis


Einleitung 2

Kasuistik

Myotonia dystrophica 3
Alter der Patienten, Beginn und Verlauf der Erkrankung 3
Die Verteilung der Myotonie und Muskeldegenerationen über die Skeletmuskulatur 6
Knochenveränderungen 14
Augensymptome 17
Soziale Verhältnisse und psychische Befunde 19
Erblichkeit 20
Therapie 23

Myotonia congenita 29
Alter der Patienten, Beginn und Verlauf der Erkrankung 29
Die Verteilung der Myotonie und Muskelhypertrophien über die Skeletmuskulatur 31
Befunde auf Röntgenübersichtsaufnahmen des Schädels 33
Augen-, psychische Befunde und berufliche Verhältnisse 34
Erblichkeit 36
Therapie 37

Art der Bearbeitung der Kasuistik und Literatur 45

Endokrines System 48
Die Hypophyse bei Myotonia dystrophica 48
Die Hypophyse bei Myotonia congenita 54

Die männlichen Keimdrüsen bei Myotonia dystrophica 55
Die männlichen Keimdrüsen bei Myotonia congenita 65
Die weiblichen Keimdrüsen bei Myotonia dystrophica 67
Die weiblichen Keimdrüsen bei Myotonia congenita 71
Die Nebennierenrinde bei Myotonia dystrophica 73
Die Nebennierenrinde bei Myotonia congenita 96
Die Schilddrüse bei Myotonia dystrophica 104
Die Schilddrüse bei Myotonia congenita 116
Das Pankreas bei Myotonia dystrophica und Myotonia congenita 120
Die Nebenschilddrüsen bei Myotonia dystrophica und Myotonia congenita 121

Besprechung der Ergebnisse bei
Myotonia dystrophica 122
Myotonia congenita 132

Zusammenfassung 133

Literaturverzeichnis 136

Ich bin Herrn Professor Dr. Dr. R. Janzen für die Erlaubnis dankbar, an seiner Klinik doktorieren zu dürfen, und Herrn Privatdozent Dr. H.G. Mertens für die Überlassung des Themas und wertvolle Ratschläge.

Außerdem möchte ich Herrn Professor Dr. C. Krauspe für die Überlassung eines Sektionsprotokolls und der dazugehörigen histologischen Präparate danken, sowie Herrn Oberarzt Dr. Tänzer für freundliche Hinweise.

## Lebenslauf

| | |
|---|---|
| Vater | Bergwerksdirektor i.R. Dr. Ing. August Papenberg. |
| 1934 6. Oktober | geboren in Zwenkau bei Leipzig. |
| 1951 | Übersiedlung nach Neuß am Rhein, da Vater die Sowjetzone verlassen mußte. |
| 1955 4. März | Reifeprüfung am Max Planck-Gymnasium in Düsseldorf. |
| 1955 - 1957 | 5 Semester vorklinisches Medizinstudium an der Universität Hamburg. |
| 1957 9. August | Ärztliche Vorprüfung an der Universität Hamburg. |
| 1957 - 1960 | 6 Semester klinisches Medizinstudium an den Universitäten Wien (Österreich), Zürich (Schweiz) und Hamburg |
| 1960 22. Dezember | Ärztliche Prüfung an der Universität Hamburg. |
| 1961 1. Februar bis 30. April | Medizinalassistent an der Universitäts-Hautklinik Hamburg-Eppendorf. |

Joachim Papenberg

Druck: Photo-Copie GmbH Hamburg 1